© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Borreliosen

Gerold Stanek

Abstract: **Borrelioses.** Epidemic louse-borne relapsing fever was a threat over the centuries. Its agent was discovered in Berlin in 1873. Early in the 20th century, the agents of African soft tick-borne relapsing fever were discovered. Another borreliosis remained undiscovered up to the last quarter of the 20th century, namely the hard tick-borne Lyme borreliosis. In Europe, the clinical manifestations of this borreliosis were apparently present over centuries, including acrodermatitis chronica atrophicans, erythema chronicum migrans, neurological and musculo skeletal disorders. These clinical conditions were described in detail in the first half of the 20th century. The "new" Lyme borreliosis, whose agents are transmitted by hard ticks of the genus *Ixodes*, is prompting us with various clinical manifestations and by its occurrence over the entire northern hemisphere. In this article the array of *Borrelia* species, their geographical distribution, clinical manifestations, diagnosis and treatment are presented.

Key words: *Borrelia*, relapsing fever, Lyme borreliosis.

Inhaltsübersicht

1. Historisches 606
1.1. Rückfallfieber 606
1.2. Lyme-Borreliose 607
2. Überträger 607
2.1. Überträger von Rückfallfieber-Borrelien 607
2.2. Überträger von Lyme-Borreliose-Borrelien 608
3. Erreger 609
3.1. Allgemeine Eigenschaften von Borrelien 609
3.1.1. Aufbau 609
3.1.2. Genom 610
3.1.3. Zellwand- und Membranproteine 610
3.1.4. Kultivierung von Borrelien 611
3.2. Borrelien-Arten 611
3.2.1. Erreger des Rückfallfiebers 612
3.2.2. Erreger der Lyme-Borreliose 612
3.3. Infektionszyklus 612
4. Verbreitung und Epidemiologie 613
4.1. Rückfallfieber 613
4.2. Lyme-Borreliose 614
5. Klinik 615
5.1. Rückfallfieber 615
5.2. Lyme-Borreliose 615
5.2.1. Erythema (chronicum) migrans 616
5.2.2. Borrelien Lymphozytom 616
5.2.3. Acrodermatitis chronica atrophicans 618
5.2.4. Lyme-Neuroborreliose 618

H. Aspöck (Hrsg.): Krank durch Arthropoden, Denisia **30** (2010): 605–624

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

5.2.5. Lyme-Arthritis 619
5.2.6. Lyme-Karditis 619
5.2.7. Unspezifische Symptome 619
6. Diagnostik 620
6.1. Rückfallfieber 620
6.2. Lyme-Borreliose 620
7. Therapie 621
8. Prophylaxe 621
9. Dank 622
10. Zusammenfassung 622
11. Literatur 622

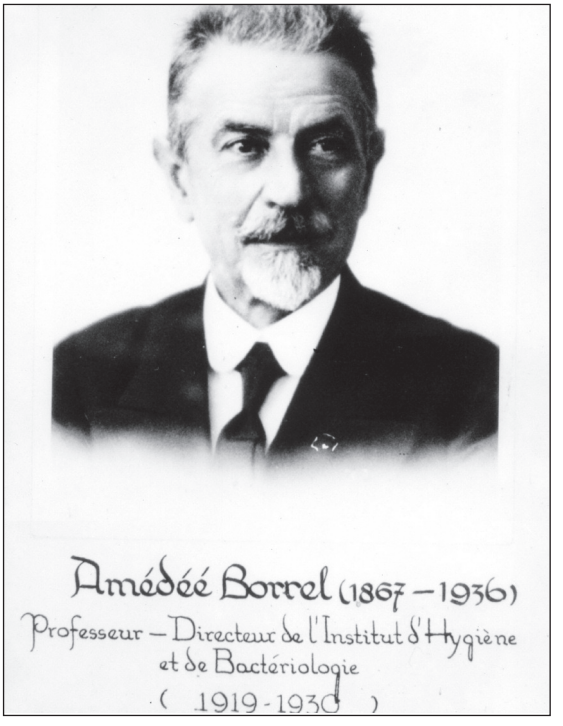

Abb. 1: Portrait von Prof. Amédéé BORREL (1867-1936).

1. Historisches

1.1. Rückfallfieber

In Berlin grassierte im Jahr 1868 eine Rückfallfieber(RF)-Epidemie. Der junge Mediziner Otto OBERMEIER vom Klinikum Charité fand im Blut der hochfieberhaften Patienten „unterschiedlich lange Fäden, die sich um die Erythrozyten herumbewegten". Seine Beobachtungen (OBERMEIER 1873) wurden kurz darauf von anderen Untersuchern bestätigt. Fünf Jahre nach seiner Entdeckung infizierte sich OBERMEIER mit dem Blut eines an RF schwer erkrankten Patienten, erkrankte selbst und verstarb.

Französische Mikrobiologen identifizierten die Kleiderlaus *Pediculus humanus* (LINNAEUS 1758) als Vektor der RF-Spirochäten (SERGENT & FOLEY 1910). Die KOCHschen Postulate waren erfüllt, als sich die RF-Spirochätose in einem Affen-Tiermodell bestätigen ließ. Der Name des Bakteriums wechselte von *Protomycetum recurrentis* zu *Spirillum obermeieri*, *Spirochaeta obermeieri*, *Treponema recurrentis* und erhielt schließlich die heute gültige Bezeichnung *Borrelia recurrentis* (LEBERT 1874; BERGEY et al. 1925). Der Gattungsname *Borrelia* (SWELLENGREBEL 1907) wurde zu Ehren von Amédée BORREL (1867-1936) gewählt. Professor BORREL war von 1919 bis 1930 Direktor des Instituts für Hygiene und Bakteriologie in Strasbourg (Abb. 1). Er studierte Rückfallfieber bei Tieren, Spirochätosen beim Geflügel, ordnete Spirochäten erstmals den Bakterien zu und beschrieb die Geflügelspirochäte *B. anserina* (SAKHAROFF 1891; BERGEY et al. 1925; BORREL 1906).

Ausgedehnte RF-Epidemien ereigneten sich im 20. Jahrhundert insbesondere in und nach den Weltkriegen. Gesellschaftliche Umwälzungen wurden ebenso durch RF beeinflusst. So soll LENIN in Bezug auf die Ausbrüche von Läusetyphus und Rückfallfieber während der Russischen Revolution gesagt haben, dass „entweder der Sozialismus die Laus oder die Laus den Sozialismus besiegen wird" (SIGERIST 1943). Während und nach dem 2. Weltkrieg brachen vorwiegend in vertriebenen, heimatlosen Bevölkerungsgruppen RF-Epidemien aus. Obwohl in dieser Zeit Penicillin bereits verfügbar und DDT eingesetzt worden war, betrug die Letalität bei etwa neun Millionen geschätzter Erkrankungsfälle 5% (FELSENFELD 1971).

Im Jahr 1857 beschrieb Dr. David LIVINGSTONE erstmals die Symptome des Zecken-Rückfallfiebers (ZRF), die „menschliche Zeckenkrankheit", von der Eingeborene aus Zentralafrika wussten, dass die „wiederkehrende Krankheit" von Zecken stammt. In den Jahren 1904-1905 entdeckten unabhängig voneinander die Forscher ROSS & MILNE (1904) in Uganda und DUTTON & TODD (1905) im Kongo, dass das von LIVINGSTONE beschriebene Zeckenfieber durch Spirochäten verursacht wird.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Die Forscher vermuteten, dass diese Spirochäten mit der *Spirochaeta obermeieri* identisch sind – was sich heute aufgrund molekularer Analysen zu bestätigen scheint –, allerdings in ihrem Fall durch die Lederzecke *Ornithodoros moubata* übertragen werden (ROSS & MILNE 1904, DUTTON & TODD 1905). Beide Forscher erkrankten an ZRF. DUTTON, der sich bei einer Autopsie infizierte, verstarb am ZRF. Ihn zu ehren wurde der Krankheitserreger später *Borrelia duttonii* (NOXY & KNAPP 1906; BERGEY et al. 1925) benannt. FELSENFELD beschreibt in seiner Monografie aus dem Jahr 1971 (FELSENFELD 1971) detailliert die RF-Borrelien, ihre Wirte und Vektoren sowie die Epidemiologie und Epizootologie der RF. Mit der Entdeckung der „Lyme-Borrelien" ist das Interesse an RF und seinen Erregern wieder deutlich angestiegen, ebenso wie die Zahl der Borreliologen.

1.2. Lyme-Borreliose

HERXHEIMER & HARTMANN (1902) aus Breslau beschrieben die „chronisch idiopathische Hautatrophie", die sie später Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) nannten. Arvid AFZELIUS und Benjamin LIPSCHÜTZ beschrieben den Spontanverlauf des Erythema chronicum migrans (ECM; AFZELIUS 1909; LIPSCHÜTZ 1913). Sie erkannten auch den Zusammenhang zwischen Schildzeckenbefall und klinischen Erscheinungen (LIPSCHÜTZ 1923). GARIN & BUJADOUX aus Lyon beschrieben 1922 einen Fall von Paralyse nach Zeckenstich (1922), der retrospektiv zweifelsfrei als Lyme-Neuroborreliose identifiziert werden kann. Die klinischen Manifestationen der heute so genannten Lyme-Neuroborreliose wurden lange vor der Entdeckung ihrer Ursachen in Mitteleuropa genauestens studiert und zusammenfassend als „Tick born meningopolyneuritis (Garin-Bujadoux, Bannwarth)" beschrieben (HÖRSTRUP & ACKERMANN 1973). Strukturen in mit Silber gefärbten Hautbiopsien ließen schwedische Dermatologen erstmals vermuten, dass Spirochäten ECM und ACA verursachen. Die Annahme einer bakteriellen Genese wurde schließlich durch den Erfolg der Penicillintherapie bei ACA- und ECM-Patienten unterstützt (THYRESSON 1949; HOLLSTRÖM 1951). Mitte der 1970er Jahre hatte der Münchner Dermatologe Klaus WEBER (1974) im Ausschlussverfahren Borrelien erstmals als Erreger des ECM bezeichnet. Allerdings hielt ihn die damals vorherrschende Meinung unter Akarologen, dass nur Lederzecken Borrelien übertragen können, davor zurück, Schildzecken auf Spirochäten zu untersuchen. Ebenfalls Mitte der 1970er Jahre wurden Mediziner der Yale Universität in Connecticut, USA, auf das gehäufte Auftreten von Gelenksentzündungen bei Kindern aus den Ortschaften Lyme, Old Lyme und East Haddam in Connceticut aufmerksam gemacht, welche sich von der juvenilen rheumatoiden Arthritis unterschieden und Lyme-Arthritis genannt wurde (STEERE et al. 1977). Die Lyme-Arthritis folgte oder kam gleichzeitig mit einem Erythem nach Zeckenstich. Bei den folgenden detaillierten Studien stellte sich heraus, dass eine Vielfalt von Krankheitserscheinungen mit und infolge des ECM auftreten kann; neben Haut und Gelenken, waren Nervensystem, Herz, Augen und auch andere Organe betroffen. Schließlich wurden in Schildzecken aus Long Island, *Ixodes scapularis*-Zecken (damals *I. dammini* genannt), Spirochäten entdeckt (BURGDORFER et al. 1982). Alan G. BARBOUR (1984) gelang die Anzüchtung der Spirochäten in einem künstlichen Kulturmedium. „Lyme"-Spirochäten wurden auch aus der Haut, dem Blut und Liquor von Lyme-Patienten angezüchtet sowie gegen sie gerichtete Antikörper im Serum der Patienten nachgewiesen (BENACH et al. 1983; STEERE et al. 1983). Schließlich entpuppten sich diese Spirochäten als neue Art der Gattung *Borrelia*. Sie wurde zu Ehren des Entdeckers *Borrelia burgdorferi* (JOHNSON 1984) genannt. Gleichzeitig gelang es auch in Europa, aus Haut, Liquor und Blut von Patienten mit Erythema migrans, Acrodermatitis chronica atrophicans und anderen Manifestationen, Borrelien zu kultivieren (ASBRINK & HOVMARK 1985; PREAC-MURSIC et al. 1984; STANEK et al. 1985). Es stellte sich heraus, dass schon lange bekannte Erkrankungen der Haut und des Nervensystems eine nosologische Einheit bilden, die heute unter dem Begriff Lyme-Borreliose zusammengefasst sind. Lyme-Borreliose tritt in der gesamten nördlichen Hemisphäre auf, die Erreger werden ausschließlich von Schildzecken der Gattung *Ixodes* auf den Menschen übertragen.

2. Überträger

2.1. Überträger von Rückfallfieber-Borrelien

Die Übertragung von Läuse-Rückfallfieber (LRF)-Borrelien erfolgt von Mensch zu Mensch durch die Kleiderlaus *Pediculus humanus*. Nach einer infektiösen Blutmahlzeit wandern die Borrelien in die Hämolymphe der Laus, wo sie überleben. Die Infektion erfolgt nicht durch den Speichel der Laus sondern dann, wenn als Reaktion auf das Jucken die Laus zerdrückt oder verletzt und Hämolymphe frei wird, mit der Borrelien in die Stichwunde gelangen, oder mit kontaminierten Fingern Borrelien in die Bindehaut der Augen gerieben werden.

Lederzecken der Gattung *Ornithodoros* sind die Überträger von Zecken-Rückfallfieber (ZRF)-Borrelien. Einige *Ornithodoros*-Arten sind streng an einen Blutwirt gebunden und leben während ihres gesamten Lebenszykus auf ihm oder in seiner unmittelbaren Nähe, wie z.B. in Nestern oder Höhlen. Diejenigen *Ornithodoros*-Arten, die ZRF-Borrelien übertragen, gehen durch zwei

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Tab. 1: Rückfallfieber-Borrelien, Vektoren, geografische Verbreitung, Wirte und Erkrankung.

Borrelia-Arten	Arthropoden Vektor	Geographische Verteilung der Erkrankung	Reservoir-Wirte	Erkrankung
Neue Welt Zecken-Rückfallfieber				
Borrelia hermsii	*Ornithodoros hermsii*	West USA und Kanada	Säuger, Vögel	Rückfallfieber
Borrelia turicatae	*Ornithodoros turicata*	Südwest USA und Nord- Mexiko	Säuger	Rückfallfieber
Borrelia parkeri	*Ornithodoros parkeri*	West USA und Baja California	unbekannt	unbekannt
Borrelia coriaceae	*Ornithodoros coriaceus*	Nordamerika	Rinder	Rinderabort ?
Borrelia lonestari	*Amblyomma americanum*	USA	Rotwild, andere?	STARI; southern tick associated rash illness
Borrelia theileri	*Rhipicephalus* spp. *Boophilus* spp.	Afrika	Wiederkäuer, Pferde	Zecken-Spirochätose
Borrelia anserina	*Argas* spp.	Weltweit	Vögel	Vogel- Spirochätose
Alte Welt Rückfallfieber				
Borrelia recurrentis	*Pediculus humanus humanus*	Äthiopien, Sudan (weltweit)	Mensch	Rückfallfieber
Borrelia duttonii	*Ornithodoros moubata moubata*	Afrika südlich der Sahara	Mensch	Rückfallfieber
Borrelia crocidurae	*Ornithodoros erraticus sonrai*	Nordafrika, Ost Afrika, Naher & Mittlerer Osten, Südost-Europa	Säuger	Rückfallfieber
Borrelia persica	*Ornithodoros tholozani*	Mittlerer Osten, Griechenland, Zentralasien	Säuger	Rückfallfieber
Borrelia hispanica	*Ornithodoros erraticus erraticus*	Mittelmeer-Region	Säuger	Rückfallfieber
Borrelia latyschewii	*Ornithodoros tartakowskyi*	Iran, Afghanistan, Süd-, Zentral- und Südwest-Russland	Nager, andere?	Rückfallfieber
Zwischen RF- und LB-Borrelien (?)				
Borrelia miyamotoi	*Ixodes* spp.	Eurasien, Nordamerika	Mäuse, andere?	unbekannt

oder mehr Nymphenstadien, bevor sie zu adulten Zecken ausreifen, können 10 bis 20 Jahre alt werden und jahrelang ohne Blutmahlzeit überleben. Gewöhnlich bilden Nager das Wirbeltierreservoir der ZRF-Borrelien, wobei *Borrelia duttonii* nach dem Stand des Wissens nur den Menschen als Reservoir und die Lederzecke *Ornithodoros moubata* als Vektor benützt. Die Infektion des Menschen mit ZRF-Borrelien folgt dem Stich der Lederzecke, die gewöhnlich nachts sticht und dabei nicht länger als 30 Minuten anhaftet. Die meisten Menschen bemerken den Stich nicht, sondern erkennen den Zusammenhang erst, wenn sich an der Stichstelle eine Hautreaktion zeigt. Aufgrund der kurzen Saugzeit ist evident, dass sich die ZRF-Borrelien bereits vor der Blutmahlzeit in den Speicheldrüsen der Zecke befinden. In Tabelle 1 sind Rückfallfieber-Borrelien und ihre Überträger zusammengestellt.

2.2. Überträger von Lyme-Borreliose-Borrelien

Der Infektionszyklus von *Borrelia burgdorferi* sensu lato vollzieht sich in einem Naturherd, in dem Schildzecken des *Ixodes ricinus*-Komplexes als Überträger und eine große Zahl von Wirbeltieren als Blutwirte und manche davon als Borrelien-Reservoire fungieren. Von den zahlreichen *Ixodes*-Zecken spielen nur die Arten *I. ricinus* (Europa, europäisches Russland und der Nordrand Afrikas), *I. persulcatus* (europäisches Russland und Asien) sowie *I. scapularis* und *I. pacificus* (Nordamerika Ost und West) als Überträger der Erreger der Lyme-Borreliose eine Rolle. Schildzecken saugen nur einmal in jedem Entwicklungsstadium (Larve, Nymphe, adulte männliche und weibliche Zecke) und nehmen dabei im Lauf von Tagen eine relativ große Blutmenge von derselben Körperstelle des Wirts auf. In Europa gibt es zahlreiche Schildzeckenarten, allerdings überwiegt die Schildzeckenart *I. ricinus*. Der Entwicklungszyklus verschiedener Schildzeckenarten ist sehr ähnlich. *Ixodes ricinus*, der sogenannte Holzbock, klettert in seinen verschiedenen Entwicklungsstadien auf die bodennahe Vegetation und lässt sich von vorbeikommenden Blut-Wirten abstreifen. Auf dem Wirt sucht die Zecke eine geeignete Hautstelle für die Blutmahlzeit, schlitzt die Haut mit den skalpellartigen Mundwerkzeugen (Chelizeren) auf, führt den gezahnten Rüssel (Hypostom) in die Wunde, welcher zusammen mit dem sogenannten Zement, der von den Speicheldrüsen sezerniert wird, die Zecke fest an ihrem Platz verankert. Dort haftet die Zecke für einige Tage fest; Larven 2-3 Tage, Nymphen 4-5 Tage und adulte weibliche Zecken 7-9 Tage. In dieser Zeit wächst sowohl der Darm als auch die Haut aktiv, um die enormen Blutmengen zu bewältigen, welche in den letzten 24 Stunden der Blutmahlzeit aufgenommen werden (Gray 2002). Die adulte männliche Zecke, deren Rücken zur Gänze von einem Chitinschild bedeckt ist, nimmt selbst nur sehr selten eine und dann eine sehr kleine Blutmahlzeit, befruchtet das Weibchen gewöhnlich bei ihrer Blutmahlzeit und stirbt dann ab. Zecken

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

stechen Blutgefäße nicht direkt an sondern bilden durch Sekretion vasoaktiver Mediatoren und Immunmodulatoren einen "Ernährungs-Teich", den sogenannten "feeding pool", in dem das Blut flüssig bleibt und Gegenreaktionen des Wirts unterdrückt werden. Die Blutmahlzeit wird durch Wasser-Extraktion konzentriert, das Wasser durch die Speicheldrüsen der Zecke in den Wirt sezerniert. Mit dem Wasser gelangen auch die Krankheitserreger in den Blutwirt. Wenn die Zecke vollgesogen ist, zieht sie das Hypostom zurück, fällt vom Wirtstier ab und beginnt, die Blutmahlzeit zu verdauen und sich ins nächste Stadium zu entwickeln. Die Verdauung erfolgt intrazellulär und nicht intraluminal, wie sie bei den meisten anderen hämatophagen Arthropoden üblich ist. Die Verdauung und die anschließende Verwandlung in das nächste Entwicklungsstadium gehen langsam vor sich. Die Entwicklung kann in den gemäßigten Klimazonen einige Monate dauern. Nach der Metamorphose folgt eine Ruhephase bis die ungesogene Zecke schließlich auf die Vegetation klettert und einem neuen Blutwirt auflauert. Bei *I. ricinus* kann zwischen den Blutmahlzeiten ein ganzes Jahr vergehen. Krankheitserreger werden bei der Blutmahlzeit von verschiedenen Wirtstieren aufgenommen. Das Überleben von aufgenommenen Mikroorganismen wird durch den von Verdauungs-Enzymen freien Darm von Schildzecken begünstigt, was auch erklärt, warum Zecken eine größere Vielfalt von Mikroorganismen beherbergen und übertragen können als andere Arthropoden. Die meisten von Zecken übertragenen Krankheitserreger durchdringen die Darmwand kurz nach ihrer Aufnahme mit der Blutmahlzeit und befinden sich als Infektionserreger in den Speicheldrüsen des nächsten Entwicklungsstadiums der Zecke. Ausnahmen bilden die Schildzecken-Borrelien. Diese bleiben im Darm und wandern erst bei der Blutmahlzeit des nächsten Entwicklungsstadiums der Zecke in die Speicheldrüsen. Sie benötigen eine bestimmte Zeit zur Aktivierung, welche gewöhnlich durch Temperaturerhöhung bei der Blutmahlzeit erreicht wird. Da jedes Zecken-Entwicklungsstadium nur einmal eine Blutmahlzeit benötigt, werden die Infektionserreger durch ein Entwicklungsstadium aufgenommen (Larve oder Nymphe) und durch das nächste – transstadial – übertragen (Nymphe oder adulte weibliche Zecke). Die verschiedenen Erreger der Lyme-Borreliose, ihre Vektoren und deren geografische Verbreitung sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

3. Erreger

3.1. Allgemeine Eigenschaften von Borrelien

3.1.1. Aufbau

Borrelien teilen sich mit anderen Spirochäten die folgenden strukturellen Eigenschaften: Die Zellen sind spiralig geformt, bewegen sich um ihre Längsachse, zeigen Knick- sowie Faltbewegungen. Die äußere Zellmembran umgibt den Protoplasma-Zylinder, der aus Zytoplasma, innerer Zellmembran und Peptidoglykan besteht. Flagellen/Geiseln, welche denen anderer Bakte-

Tab. 2: Geografische Verbreitung von *Borrelia burgdorferi* sensu lato-Genospezies und Schildzecken-Vektoren (*Ixodes* spp.). Schattierte Felder markieren Krankheitserreger der Lyme-Borreliose (modifiziert nach Masuzawa 2004).

Borrelien-Genospezies	**Europa**	Russland	**China**	**Nepal**	**Japan**	**Nord-Amerika**
B. afzelii	*I. ricinus*	*I. ricinus* europäisches Russland				
B. andersonii						*I. dentatus*
*B. bissettii**	*I. ricinus?*					*I. spinipalpus*
I. pacificus						
B. burgdorferi sensu stricto	*I. ricinus*	*I. persulcatus* europäisches Russland			*I. persulcatus*	*I. scapularis*
I. pacificus						
B. garinii eurasischer Typ	*I. ricinus*	*I. persulcatus*	*I. persulcatus*		*I. persulcatus*	
B. garinii asiatischer Typ	*I. ricinus*	*I. persulcatus*	*I. persulcatus*		*I. persulcatus*	
B. japonica					*I. ovatus*	
B. lusitaniae	*I. ricinus*				*I. columnae*	
B. sinica			*I. ovatus*			
B. spielmanii	*I. ricinus*					
B. tanukii				*I. tanuki*	*I. tanuki*	
B. turcica	*Hyalomma aegyptium*					
B. turdi					*I. turdus*	
B. valaisiana	*I. ricinus*					
B. valaisiana related			*I. granulatus*		*I. granulatus*	

* vermutlich auch in Europa verbreitet

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

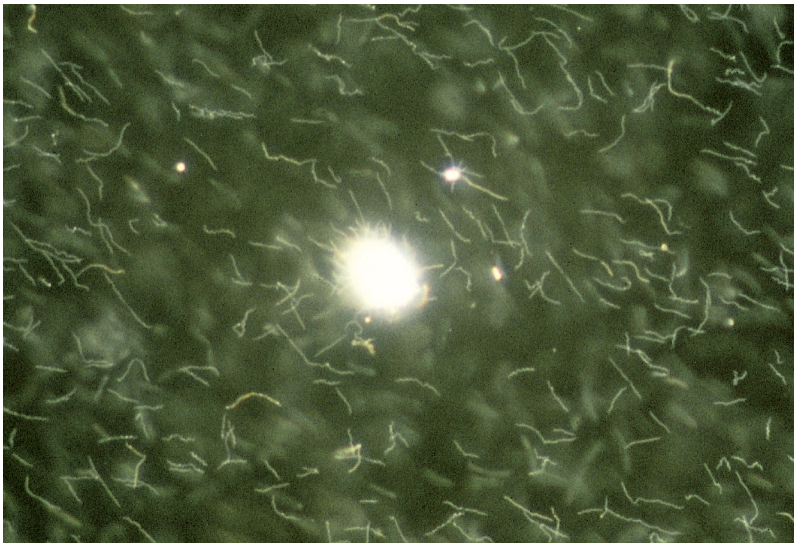

Abb. 2: Borrelien im Dunkelfeld (x 1000).

rien strukturell gleichen, befinden sich im periplasmatischen Spalt zwischen der äußeren und inneren Zellmembran und umwinden den Protoplasma-Zylinder. Diese Endoflagellen entspringen an den jeweiligen Enden des Protoplasmazylinders, wo sie gelenkartig durch einen Haken und einen Basalkörper verankert sind. Die Bewegungsrichtung wird durch die Bewegung der Flagellen um die eigene Achse im oder gegen den Uhrzeigersinn bestimmt. Die Anzahl der Flagellen variiert zwischen den Arten. RF-Borrelien haben zwischen 15 und 30 Geiseln während *Borrelia burgdorferi* sensu lato zwischen 7 und 11 Geiseln aufweist. Die Geiseln bewirken auch die spiralige Form der Borrelien; Mutanten ohne Geiseln sind gerade und unbeweglich. Der Durchmesser von RF-Borrelien bewegt sich zwischen 0,2 und 0,5 µm und ist innerhalb eines Borrelien-Stammes stabil (BARBOUR & HAYES 1986). Lyme-Borrelien haben einen Durchmesser von 0,2 bis 0,3 µm und sind bis zu 30 µm lang (Abb. 2). Die Länge der Zelle hängt vom Alter der Kultur ab; Borrelien werden im Kulturmedium länger, wenn die Zellen die stationäre Wachstumsphase erreicht haben. Die Länge variiert auch je nach dem adäquaten Nahrungsangebot in einem Kulturmedium oder einem Laboratoriumstier.

3.1.2. Genom

Das Genom von Borrelien ist auf verschiedene genetische Elemente verteilt, von denen sich alle oder nur Teile auf linearen Replikons befinden. Zum Beispiel besitzt *B. burgdorferi* sensu stricto 22 Replikons, ein lineares Chromosom von ca. 1 Mb und zahlreiche zirkuläre und lineare Plasmide von ca. 10-200 kb, wobei die größeren genetischen Elemente eher als Minichromosomen denn als Plasmide zu bezeichnen wären. Einige Borrelien, wie *B. anserina*, *B. parkeri*, *B. coriaceae* und *B. duttonii* enthalten nur lineare DNS-Elemente (SCHWAN et al. 2005). Die Enden der linearen Plasmide sind AT-reiche „inverted repeats" in Haarnadel-Form (BARBOUR & GARON 1987). Lyme-Borrelien verlieren nach 10-15 in vitro-Passagen ihre Pathogenität infolge Plasmid-Verlusts. Interessanterweise behalten RF-Borrelien – mit Ausnahme von *B. anserina* – auch nach über 70 in vitro-Passagen ihre Pathogenität.

3.1.3. Zellwand- und Membranproteine

Die Borrelien-Zellwand besteht aus einer äußeren und inneren Membran, die der periplasmatische Spalt voneinander trennt, in dem sich die Geiseln befinden. Die Zellwand besteht aus Glykolipid ß-Monophosphosyldiaglyzerol, Phosphatidyl-glyzerol, Phosphatidylcholin und Cholesterol. Im Vergleich mit anderen Bakterien besitzen Borrelien nur wenige Membran-umspannende Proteine, aber viele Lipoproteine. Das dominierende Protein in der RF-Borrelien-Außenmembran ist das „variable major protein" Vmp, ein Lipoprotein, das in verschiedenen Varianten exprimiert werden kann, was die sogenannte Antigenvariation bedingt. Neue Serotypen entstehen spontan zum Beispiel in einer *B. hermsii*-Population in einer Häufigkeit von etwa 1: 1000 bis 1: 10.000 pro Zellgeneration. Der genetische Mechanismus, der eine Änderung im Vmp an der Zelloberfläche und daher eine Änderung des Serotyps bringt, erfolgt durch Transponierung einer Kopie eines *vmp*-Gens von einem stillen zu einem aktiven Expressionsort. Während dieses Prozesses wird das alte *vmp*-Gen am Expressionsort durch das neue *vmp*-Gen verdrängt. Das alte *vmp*-Gen kodierte das Oberflächenantigen des infizierenden Serotyps. Das neue *vmp*-Gen kodiert ein anderes Vmp-Protein das während des Rückfalls im prävalenten Serotyp zu finden ist. Die "stummen" *vmp*-Gene befinden sich auf einem Set linearer Plasmide während der Expressions-Lokus und die aktive Kopie des Vmp-Gens auf einem anderen linearen Plasmid in der Zelle lokalisiert ist (BARBOUR & HAYES 1986).

Der Molekültransport über die Membran erfolgt durch die wenigen, Membran-umspannenden Proteine, die mehr oder weniger Substrat-spezifische Poren bilden. Einige Porine, wie P66, Oms28, P13 und A01 wurden bei *B. burgdorferi* sensu stricto gefunden. Bei der Analyse der Außenmembranprotein-Fraktion nach Extraktion mit Oktyl-Glykopyranosin von *B. duttonii*, die sogenannte B-Fraktion, wurde ein neues, porenbildendes Protein entdeckt mit einer sehr kleinen Porengrösse von 80pS. Ein verwandtes Gen das für ein 50pSn Porin kodiert, wurde bei *B. burgdorferi* sensu stricto nachgewiesen.

Borrelia burgdorferi sensu lato besitzt viele Lipoproteine, die mit der Außenmembran verbunden sind oder sowohl in der Außen- als auch der inneren, zytoplasma-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

tischen Membran lokalisiert sind. Viel dieser Proteine sind gut charakterisierte Osps (outer surface proteins). Diese Osps zeigen bei verschiedenen *B. burgdorferi* sensu lato-Stämmen beträchtliche Unterschiede. OspA und OspB sind beide auf einem 49kb linearen Plasmid kodiert. Das ospA-Gen kodiert für das am besten studierte Protein von *B. burgdorferi* sensu lato. OspA wird von *B. burgdorferi* sensu lato im Mitteldarm der ungesogenen Zecke exprimiert und vermittelt auch die Adhärenz der Borrelien ans Mitteldarm-Epithel. OspC ist auf einem zirkulären Plasmid von 27 kb kodiert. OspC ist ein sehr heterogenes Protein, wobei im Vergleich verschiedener Borrelien-Genospezies das ospC-Gen einen ausgeprägten molekularen Polymorphismus aufweist (HEIPKE et al. 1995). In der Expression von OspA und OspC besteht eine inverse Beziehung. Bei der Blutmahlzeit der Zecke ändern die Lyme-Borrelien insbesondere aufgrund der pH- und Temperatur-Änderung ihre Antigenexpression; OspA-Expression wird zugunsten der OspC-Expression unterdrückt. OspC vermittelt offensichtlich die Migration durch den Mitteldarm über die Hämolymphe der Zecke zu den Speicheldrüsen. Während der Passage durch die Speicheldrüsen wird OspC mit dem Speichelprotein Salp15 umhüllt und so ausgestattet im Wirt vor der unspezifischen Abwehr und dem Angriff allenfalls vorhandener spezifischer Antikörper geschützt (ROSA 2005). OspE und OspF gehören zu einer Protein-Familie, die als Erps (OspEF-related proteins) bekannt ist. Erps werden ebenso wie CRASPs (complement regulator acquiring proteins) und VlsE (variable major protein-like sequence, expressed) an der Infektionsstelle im Blutwirt von den Borrelien exprimiert. CRASPs verhindern die Zerstörung durch Complement (STEVENSON et al. 2006).

3.1.4. Kultivierung von Borrelien

Die Ansprüche dieser Wirts-assoziierten, extrazellulär lebender Krankheitserreger an ein Kulturmedium sind sehr komplex. Die ersten Erfolge erzielten NOVY & KNAPP (1904) als sie *B. turicatae* in Dialyseschläuchen im Rattenperitoneum züchteten. Danach gelang es, auch in fortgeführten Passagen verschiedene Borrelienarten im embryonierten Hühnerei zu züchten. Im Unterschied zu Treponemen sind Borrelien nicht anaerob sondern mikroaerophil und unempfindlich gegenüber Metronidazol. Borrelien enthalten keine Katalase oder Peroxidase jedoch eine Eisen-Superoxid-Dismutase. Eine hohe Esterase-Aktivität wurde in Borrelien-Isolaten von menschlichem Untersuchungsmaterial, von Nagern und Zecken nachgewiesen (MANAFI & STANEK, 1994). Besseres Wachstum zeigen Borrelien, wenn man dem Medium Glukose zusetzt. Die Glykolyse erfolgt bei Borrelien über den Embden-Meyerhoff-Weg; Milchsäure ist das vorherrschende Endprodukt. Einige Borrelien scheinen auch Fruktose, Maltose, Trehalose oder Raffinose metabolisieren zu können. Der günstige Effekt niedriger Konzentrationen von Natriumpyruvat auf das Borrelienwachstum in vitro scheint in der Stimulierung der Glykolyse zu liegen.

KELLYS Rezept für die Anzüchtung von Borrelien kam dem Ziel eines vollständig definierten Mediums nahe. Das von BARBOUR weiterentwickelte Medium ist als BARBOUR-STOENNER-KELLY-(BSK-)-Medium heute auch kommerziell erhältlich. In diesem Medium zeigen gut adaptierte Borrelienstämme eine Generationszeit von 6 bis 12 Stunden und erreichen eine Zelldichte von über 10^8 pro ml. Eine der Komponenten des KELLY-Mediums, welche das Wachstum unterstützen und höhere Zelldichten ermöglichen, ist N-Azetylglucosamin, Hauptbestandteil von Peptidoglykan. N-Azetylglucosamin ist auch der primäre Baustein von Chitin in der Zecken-Cuticula. Spirochäten bevorzugen generell ein visköses Milieu. Zugabe von Gelatin, das zwar für das Wachstum nicht essentiell ist, führt zu höheren Zelldichten. Die übliche Inkubations-Temperatur für Lyme-Borrelien ist 35°C (30-37°C), für RF-Borrelien 37°C. Allerdings wachsen RF-Borrelien wie *B. duttoni*, *B. recurrentis*, *B. crocidurae* und *B. hermsii* in einem weiten Temperaturbereich von 20°C bis zu 39°C, 40°C hemmen das Wachstum.

Die Antibiotika-Empfindlichkeit von Borrelien ist nicht nur aus therapeutischen Gründen, sondern auch für die Entwicklung selektiver Medien interessant und gibt dazu Einblicke in die Physiologie von Borrelien. Studien über den Wirkungsmechanismus von Beta-Laktam Antibiotika haben gezeigt, dass diese Substanzen die Zellwandsynthese und die Zellintegrität von Borrelien ebenso wirkungsvoll stören wie von anderen Eubakterien (BARBOUR et al. 1982). Borrelien sind auch gegenüber zahlreichen anderen Antibiotika empfindlich (BARADARAN-DILMAGHANI & STANEK 1996), aber, wie anderen Spirochäten auch, resistent gegenüber Rifampicin, Sulfonamiden, 5-Fluorouracil, Fosfomycin und anderen antimikrobiellen Chemotherapeutika.

3.2. Borrelien-Arten

Spirochäten werden traditioneller Weise von anderen Eubakterien auf dem taxonomischen Niveau der Ordnung, Spirochaetales, unterschieden. Allerdings ist wegen der Heterogenität der Spirochäten in physiologischer Hinsicht und aufgrund ihres Guanosin-Cytosin-Gehalts (27-66%) anzunehmen, dass ihr phylogenetischer Ursprung auf einem tieferen Niveau anzusetzen ist. Katalogisierung der ribosomalen RNS hat tatsächlich gezeigt, dass Spirochäten eine ältere Gruppe darstellen und das Mapping von Oligonukleotiden verschiedener Spirochäten-Gattungen bestätigte zusätzlich

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

diese Annahme. Spirochäten bilden daher ein eigenes Phylum im Reich der Eubakterien. Die Spriochäten werden in 13 Gattungen unterteilt, von denen *Borrelia* eine bildet. Andere Gattungen sind *Treponema* mit zahlreichen Arten einschließlich des Erregers der Syphilis (*T. pallidum*) und der Gattung *Leptospira* mit Erregern der Leptospirose (*L. interrogans*). Spirochäten findet man auch in verschiedensten natürlichen Lebensräumen, wie die Gattung *Cristispira*, die bis zu 180 µm lang werden können und sich in Verdauungsorganen von bestimmten Mollusken-Arten befinden (MARGULIS et al. 1991). Andere Spriochätenarten wiederum finden sich im Darm von Termiten (DRÖGE et al. 2006).

Die Gattung *Borrelia* lässt sich aus humanpathogener Sicht in zwei Gruppen teilen, in die Rückfallfieber-Borrelien und die Lyme-Borreliose-Borrelien. Alle Arten dieser Gattung werden durch blutsaugende Arthropoden auf Wirbeltiere übertragen. Nicht selten findet eine transovarielle Übertragung in den Arthropoden statt. Die Arten-Indentifizierung wird gewöhnlich durch Sequenzierung der 16S rRNS oder des Flagellin-Gens durchgeführt. Für die Unterscheidung von Stämmen innerhalb einer Art oder von nahe verwandten Arten werden der nicht kodierende „intergenic spacer" zwischen den 16S und 23S rRNS Genen (IGS) und/oder die Glyzerophosphodiester Phosphodiesterase(*glpQ*)-Gene verwendet (BUNIKIS et al. 2004; SCHWAN et al. 1996; BACON et al. 2004).

3.2.1. Erreger des Rückfallfiebers

Aus traditionellen Gründen unterscheidet man Erreger des RF der Neuen und der Alten Welt. Seit der Einführung molekularer Unterscheidung ist diese geografische Einteilung nur noch bedingt nützlich, insbesondere in bezug auf neu entdeckte Borrelienarten. In Tabelle 1 sind Vektoren, geografische Verbreitung, Wirte und Erkrankungen von und durch RF-Borrelien zusammengestellt. *Borrelia recurrentis*, der Erreger des Läuserückfallfiebers, ist ein spezieller Fall. Der Mensch scheint der einzige natürliche Säugerwirt für diese Spirochäten zu sein. Primaten können ebenfalls infiziert werden und Rückfälle produzieren. Es hat sich jedoch als schwierig herausgestellt, andere empfängliche Tiere zu finden. Jüngste Ergebnisse phylogenetischer Studien zeigten eine so nahe Verwandtschaft zwischen *B. recurrentis* und *B. duttoni*, dass manche Forscher die Meinung vertreten, es handle sich bei diesen RF-Borrelien um ein und dieselbe Art (BACON et al. 2004; BUNIKIS et al. 2004; CUTLER 2006; SCHWAN et al 1996; SCOTT 2005). Denn es wurde experimentell bereits gezeigt, dass *B. recurrentis* von *Ornithodorous moubata* übertragen und dass *B. duttoni* an Läuse adaptiert werden kann (FELSENFELD 1971).

3.2.2. Erreger der Lyme-Borreliose

Zu den Erregern der Lyme-Borreliose (LB) gehören verschiedene Genospezies von *B. burgdorferi* sensu lato. In Tabelle 2 sind die bisher bekannten Genospezies und ihre geografische Verteilung auf der nördlichen Hemisphäre angeführt. Die dominierenden Krankheitserreger sind *B. burgdorferi* sensu stricto in Nordamerika und *B. afzelii*, *B. garinii* und *B. burgdorferi* sensu stricto in Europa, wobei letztere Genospezies in Europa am seltensten aus Untersuchungsmaterial von Patienten isoliert worden ist. Im östlichen Europa und im nördlichen Asien herrscht *B. garinii* vor. Der Nachweis der Borrelien-Genospezies in *Ixodes ricinus*-Zecken aus Österreich, die 2005 gesammelt worden sind, zeigte eine Prävalenz von *B. garinii* in allen Entwicklungsstadien der Zecke (BLASCHITZ et al. 2007). Interessanterweise wurden aus Reservoirtieren vom nordöstlichen Niederösterreich überwiegend *B. afzelii*-Stämme isoliert, gefolgt von *B. burgdorferi* sensu stricto und *B. garinii* (KHANAKAH et al. 2006).

Zahlreiche frei lebende Säuger und Vögel wurden als Wirte von *B. burgdorferi* sensu lato identifiziert, wobei sich eine Wirts-Spezifität für *B. garinii* (OspA-Serotypen 3, 5, 6, 7) und für *B. valaisiana* in Vögeln und für *B. garinii* (OspA-Serotyp 4), *B. afzelii* und *B. bissettii* in Nagern als Reservoir-kompetente Tiere zeigen ließ (KURTENBACH et al. 2002).

3.3. Infektionszyklus

Die meisten Borrelien-Arten leben in Nagern. Die wenigen Ausnahmen bilden *B. recurrentis* und *B. duttoni*, die Menschen als ihr Reservoir benutzen, und *B. theileri* und *B. coriaceae*, welche primär in großen Tieren wie Rindern und Wild leben. Die Blutmahlzeit der Zecken wird im Mitteldarm gespeichert und das Blut intrazellulär im Darmepithel verdaut. Das ist ein klarer Unterschied zur intraluminalen Verdauung durch die meisten hämatophagen Insekten. Daher sind Borrelien im Mitteldarm der Zecken weder Verdauungsenzymen noch einem sauren Milieu ausgesetzt. Ungeklärt ist noch, wie *B. recurrentis* mit den Proteasen im Mitteldarm von Läusen zurechtkommt.

Vom Mitteldarm aus gelangen ZRF-Borrelien bei der nächsten Blutmahlzeit der Zecke ins Haemozoel wo sie sich in der Haemolymphe vermehren, die, was Glukose und Elektrolyte betrifft, ähnlich wie Wirbeltierblut zusammengesetzt ist. Die Haemolymphe der Laus zeigt während der Borrelieninfektion einen pH-Abfall von 7,7 nach 6,9. In den Lederzecken *Ornithodoros moubata* und *Argas persicus* werden *B. duttoni* beziehungsweise *B. anserina* transovariell übertragen. ZRF-Borrelien besiedeln die sich entwickelnden Oozyten bevor sich die undurchdringliche Eihülle bildet. Der Anteil infizierter Ei-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

er eines Eigeleges, also die transovarielle Infektionsrate, kann 80 % oder mehr betragen und 80 % oder mehr Laven, die aus diesen Eiern schlüpfen, sind mit RF-Borrelien infiziert. Die transovarielle Übertragung von ZRF-Borrelien kann sehr effizient sein und sich, wie Experimente gezeigt haben über fünf bis neun Generationen erhalten. Gezeigt wurde auch, dass ZRF-Borrelien während der Zeckenpassage ihren Serotyp ändern. Testes von Zecken können auch infiziert sein; eine venerische Übertragung wurde nachgewiesen und zwar häufiger mit *Ornithodorous erraticus* und *B. crocidurae* und seltener mit *O. moubata* und *B. duttoni*. Die Bedeutung dieser Übertragungswege bleibt noch zu klären. Eindringen der Borrelien in die Speicheldrüsen und Coxalorgane ist für die Übertragung von ZRF-Borrelien auf Säugerwirte entscheidend. Die Coxalorgane von Lederzecken sind spezialisierte Gewebe, die bei der Blutmahlzeit große Mengen von Flüssigkeit produzieren. ZRF-Borrelien penetrieren aktiv vom Haemozoel in die Coxalorgane. Ein besonderes Phänomen ist, dass Zecken, insbesondere Lederzecken, sehr lange Fastenperioden überstehen können. Mehr als sieben Jahre können Lederzecken solche Hungerperioden überleben und bleiben dabei infektiös. Während der Hungerzeit ziehen sich die ZRF-Borrelien in Organe der Zecken zurück. Eine einzige Borrelie der Arten *B. turicatae*, *B. hermsii* oder *B. duttoni* genügt, um eine Infektion im Tierexperiment angehen zu lassen. Sind RF-Borrelien einmal im Blut, dann vermehren sie sich alle sechs Stunden. In empfindlichen Tieren finden sich während des Gipfels einer Spirochetämie bis zu zehn Millionen RF-Borrelien pro ml Blut. Im Unterschied dazu sind experimentelle Spirochetämien mit *B. burgdorferi* sensu lato nur in geringeren Keimzahlen/ml Blut zu beobachten (STANEK et al. 1986). RF-Borrelien zirkulieren und vermehren sich im Blut bis spezifische Antikörper auftreten. Sobald die Antikörper-Konzentration hoch genug ist, verschwinden die RF-Borrelien rasch aus dem Blut. Nachdem T-Zell-unabhängige Antikörper gebunden haben, erfolgt die Beseitigung der Borrelien wahrscheinlich entweder durch eine Complement-induzierte Lyse oder durch Phagozyten. Sind RF-Borrelien nicht mehr im Blut nachweisbar, dann können sie in verschiedenen Organen wie Milz, Leber, Nieren und Augen infizierter Tiere nachgewiesen werden, wobei das Gehirn das Organ der persistierenden Infektion ist. Borrelien können auch aus Gehirnen von Tieren isoliert werden, welche gegenüber einer Infektion mit diesen Stämmen immun sind. Die Isolierung von RF-Borrelien gelang aus dem Gehirngewebe von Tieren, die einige Monate bis zu drei Jahre zuvor infiziert worden sind. Einige RF-Borrelienarten und sogar einzelne Stämme innerhalb einer Art zeigen eine höhere „Neurotropie“ als andere. In allen Organen befinden sich die Borrelien außerhalb von Zellen. Eine direkte Übertragung von RF-Borrelien durch Urin infizierter Tiere über Bindehaut oder Schleimhäute von Mund und Nase wurde nachgewiesen. Ebenso wurde RF-Borrelien-Übertragung durch Rattenspeichel berichtet. Zwischen den Fieber-Rückfällen zirkulieren 10 bis 1.000 RF-Borrelien, die nicht den Serotyp repräsentieren, der für den vorausgegangenen Rückfall verantwortlich war, sondern dem Serotyp angehören, der bald den nächsten Rückfall verursachen wird.

Bei Schildzecken erfolgt die Übertragung durch den Zecken-Speichel. Lyme-Borrelien befinden sich bei ungesogenen Zecken primär im Mitteldarm und haften unter Expression des OspA am Darmepithel. Bei der nächsten Blutmahlzeit wird die Expression von OspA zugunsten von OspC unterdrückt, um den Darm verlassen und über die Speicheldrüsen in den Blutwirt zu gelangen. Reservoir-kompetente Wirbeltiere sind von den anderen wichtigen Blutwirten dieser Schildzecken zu unterscheiden. Experimentell ließ sich zeigen, dass humanpathogene Borrelien-Stämme gegenüber Complement von verschiedenen Nagern wie Wald- und Gelbhalsmaus, Feld- und Wühlmaus sowie Hamster und Eichhörnchen resistent sind, jedoch gegenüber dem Complement größerer Tiere wie Schafe, Schweine, Pferde, Rinder und Hirsche empfindlich. Letzteres Phänomen führt bereits unspezifisch zur Borreliolyse (KURTENBACH et al. 2002). An die 300 verschiedenen Wirbeltierarten einschließlich Säuger, Vögel und Reptilien werden in Europa von *Ixodes ricinus* als Blutwirte genützt. Etwa vierzig verschiedene Wirbeltierarten wurden bisher als kompetente Reservoire für *B. burgdorferi* sensu lato identifiziert (GERN & HUMAIR, 2002). Dazu gehören die Mäuse *Apodemus flavicollis*, *A. sylvaticus* und *A. agrestis*, die Feldmaus *Clethrionomys glareolus* und *Microtus agrestis* sowie die Rattenarten *Rattus rattus* und *R. norvegicus*. Auch Siebenschläfer und verschiedene Eichhörnchenarten wurden als Reservoir-kompetent identifiziert (MATUSCHKA et al. 1994). Lagomorphen wie der Feldhase (*Lepus europaeus*) und das europäische Kaninchen (*Oryctolagus cuniculus*) und auch Vögel, die man zunächst ungeeignet für Borrelien-Reservoire gehalten hat, sind Reservoir-kompetente Tiere wie zum Beispiel die am Boden Futter suchende Amsel (*Turdus merula*).

4. Verbreitung und Epidemiologie

4.1. Rückfallfieber

Nach den Angaben von Felsenfeld (FELSENFELD 1971) sind das ZRF und das LRF weltweit verbreitet. Infektionsmöglichkeiten für ZRF bestehen jedenfalls in Nordamerika, und dort vor allem in westlichen Staaten der USA, wo die ZRF-Fälle hauptsächlich durch *B.*

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Tab. 3: Manifestationen der Lyme-Borreliose.

frühe (lokalisierte) Infektionen	Erythema (chronicum) migrans (EM)	**Hautinfektion** mit sich um die Stichstelle ausbreitendem rotem Fleck
	solitäres Borrelien- Lymphozytom	(selten)schmerzloser, blauroter Knoten od. Plaques an Ohrläppchen, Scrotum (Kinder), Brustwarze (Erwachsene)
disseminierte Infektionen	multiples EM (selten)	Ein oder mehrere EM entstehen unabhängig von Zeckenstich neben einem um die Zeckenstichstelle entstandenen EM
	frühe Lyme-Neuroborreliose	aseptische Meningits, ein- od. beidseitige Fazialisparese od. Neuritis anderer Hirnnerven, **Meningo-Radikuloneuritis** (bei Erw.) (Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndrom) mit od. ohne Fazialis-Lähmung oder Lähmung anderer Hirnnerven
	Karditis	transiente Rhythmusstörungen u. Atrioventrikulärer Block 2. u. 3. Grades
chronische Infektionen	Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)	**chronisch progressive, fibrosierende Hauterkrankung**, teigige Hautschwellung od. blaurote Verfärbung, Atrophie, fleckige Pigmentierung
	Arthritis	**Mono-, Oligoarthritis** große Gelenke (Knie)
	Periphere Neuropathien	treten bei lange bestehender ACA auf
	chronische Lyme-Neuroborreliose (sehr selten)	lange bestehende Enzephalitis, Enzephalomyelitis, Meningo-Enzephalitis od. Radikulomyelitis

hermsii verursacht werden (SCHWAN et al. 2007). Aus anderen Kontinenten gibt es nur wenige Berichte über ZRF, obwohl sich in jüngster Zeit Berichte über afrikanische Fälle von ZRF mehren. Die ZRF-Borrelienart *B. crocidurae* scheint in Westafrika weit verbreitet (TRAPE et al. 1996); diese Borrelienart ist mit *B. duttonii* und *B. recurrentis* genetisch sehr eng verwandt. Dazu werden neue ZRF-Borrelienarten entdeckt (KISINZA et al. 2003).

Eine Voraussetzung für das Auftreten von LRF ist Unkultur durch Krieg, Hungersnot und andere Umstände oder Katastrophen, die eine tägliche Körper- und Kleiderhygiene unmöglich machen. Aktuelle Endemiegebiete des LRF sind das Hochland von Äthiopien und der benachbarte Sudan. Möglichkeiten für ein massives Wiederauftreten von Rückfallfieber in Afrika deuten sich an (CUTLER, 2006).

4.2. Lyme-Borreliose

Lyme-Borreliose gilt seit vielen Jahren als die häufigste von Zecken vermittelte Infektionskrankheit in der nördlichen Hemisphäre. Es steht auch außer Zweifel, dass jährlich mehrere hunderttausend Neuerkrankungen auftreten. Allerdings sind objektive Zahlen spärlich vorhanden, einerseits, weil in vielen Ländern keine Meldepflicht besteht und andererseits, weil die häufigste Manifestation, das Erythema migrans, primär klinisch diagnostiziert wird und eine spezifische Diagnose ohne Anzüchtung von Borrelien aus einer Biopsie der betroffenen Haut nicht möglich ist. Damit fehlt das objektive Instrument. Objektive Zahlen können am ehesten für die Lyme-Neuroborreliose erstellt werden, weil Patienten mit dieser Symptomatik gewöhnlich hospitalisiert und die klinische Diagnose darüber hinaus durch spezifische Laboratoriums-Ergebnisse bestätigt werden. Die Abschätzung der Inzidenz beruht auf folgenden Kenntnissen: Jährlich werden etwa 16 % der Bevölkerung in Mitteleuropa von Zecken gestochen; 4-8 % der von Zecken gestochenen Personen erkranken manifest. Damit ergibt sich eine geschätzte Inzidenz in Mitteleuropa von im Minimum 65 und im Maximum von 130 Erkrankungsfällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Für Mitteleuropa mit den Ländern Bayern, Kroatien, Österreich, Schweiz, Slowakei, Slowenien, Südtirol, Tschechien und Ungarn, mit einer Bevölkerung von ca. 60 Millionen Menschen, bewegt sich daher die Zahl von Neuerkrankungen an Lyme-Borreliose pro Jahr zwischen 380.000 bis 720.000.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Abb. 3: *Erythema* (*chronicum*) *migrans* in der Kniekehle.

Abb. 4: *Erythema* (*chronicum*) *migrans* auf der Brust; Ausdehnung vier Wochen nach Zeckenstich.

5. Klinik

5.1. Rückfallfieber

Die ersten Symptome des RF treten etwa sieben Tage nach Inokulation der Krankheitserreger durch Zeckenstich auf; sie äußern sich als plötzlicher Fieberanfall mit Temperaturen zwischen 38,5°C und 41°C. Die erste Fieberphase dauert vier bis sieben Tage, begleitet von allgemeinem Krankheitsgefühl, Muskel- und Kopfschmerzen (Felsenfeld 1971). Schwindel tritt häufig auf, manchmal begleitet von Erbrechen und/oder Durchfällen. Gewöhnlich findet sich auch ein Hautausschlag, manchmal petechial oder sogar hämorrhagisch. Manche Erreger des „Alte Welt"-RF bilden im peripheren Blut Erythrozyten-Aggregate, die durch Bildung von Mikrothromben die Mikrozirkulation stören. Nasenbluten, blutiger Stuhl, blutiges Sputum und blutiger Harn, subarachnoidale, zerebrale und retinale Blutungen werden ebenfalls bebachtet. Gewöhnlich findet man auch eine deutliche Lebervergrößerung mit Gelbsucht. In manchen Fällen ist die Milz durch Mikroabszesse stark vergrößert und kann sogar rupturieren. Sehr häufig liegt auch eine Myokarditis vor. Neurologische Symptome, meist Meningitis und Fazialisparese, werden am häufigsten durch *B. duttoni* und *B. turicatae* hervorgerufen. Die Todesursache beim schweren Verlauf des RF ist häufig Hirnödem sowie subarachnoidale und parenchymale Hirnblutung (Cadavid & Barbour 1998). Laborbefunde sind sehr variabel; manchmal findet sich eine ausgeprägte Thrombozyto- und Erythrozytopenie. Ein fortschreitender Verfall, extreme Schwäche und Gewichtsverlust, ist bei jenen Patienten zu beobachten, die nach wiederholten Rückfällen unbehandelt bleiben. Die Jarisch-Herxheimer-Reaktion, ein Art Endotoxinschock möglicherweise ausgelöst durch plötzliche Freisetzung von Lipoproteinen der durch das Antibiotikum lysierten Borrelien, tritt etwa ein bis zwei Stunden nach Behandlungsbeginn bei circa 50 % der Patienten mit LRF und bei etwa 80 % der ZRF-Patienten auf und äußert sich in zunehmendem Fieber, Kopfschmerzen, Blutdruckabfall, Schwitzen und beschleunigter Atmung. Die Reaktion ist innerhalb von 12 bis 24 Stunden gewöhnlich selbstlimitierend. Allerdings wurde eine Letalität von 5 % infolge Herz-Kreislaufversagens berichtet (Bryceson et al. 1972). Anders als bei Lyme-Borreliose scheint die asymptomatische Persistenz von RF-Borrelien gesichert zu sein. Zumindest im Tierversuch wurde gezeigt, dass RF-Borrelien klinisch stumm im Hirn über lange Zeit überleben können (Cadavid & Barbour 1998). Darüber hinaus wurden RF-Borrelien im Blut von offensichtlich klinisch gesunden Personen nachgewiesen (Cutler 2006).

Die Folgen einer RF-Infektion während der Schwangerschaft stehen zur Diskussion, insbesondere nach der Beobachtung, dass 6,4 % der Schwangeren im Kongo, die Gesundheitseinrichtungen aufsuchten, mit RF diagnostiziert worden sind. Noch fehlen kontrollierte klinische Studien, um die Gefährlichkeit dieser Infektion für das Ungeborene richtig einschätzen zu können. Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit einer in utero-Infektion viel größer als die bei Lyme-Borreliose, weil Tierversuche gezeigt haben, dass zumindest einige RF-Borrelienstämme die Plazenta durchdringen und den Fetus infizieren können (Larsson et al. 2006).

5.2. Lyme-Borreliose

Die Lyme-Borreliose ist die häufigste durch Zecken vermittelte bakterielle Infektionskrankheit in der nördlichen Hemisphäre. Es handelt sich um eine Multisys-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Abb. 5: Erythema (chronicum) migrans auf dem Unterschenkel; zentraler Abblassung einige Tage nach Behandlungsbeginn.

Abb. 6: Kokardenförmiges Erythema (chronicum) migrans auf dem Rücken.

Abb. 7: EM nach Zeckenstich auf der Brust; nach monatelangem Verlauf dehnt sich das Erythem von der Brust über die Schulter bis auf den Rücken aus.

tem-Erkrankung, die Haut, Nervensystem, Muskel- und Skelettsystem und andere Organe wie Herz, Augen, Nieren und Leber befällt (Strle & Stanek 2009). Die Krankheitserreger werden, nach dem Stand des Wissens, ausschließlich durch *Ixodes*-Zecken übertragen. Nach einem Zeckenstich, der nur etwa von der Hälfte der Betroffenen wahrgenommen wird, erkranken rund 3 % mit klinischen Erscheinungen. Tabelle 3 gibt eine Zusammenstellung verschiedener klinischer Manifestationen, die als frühe lokalisierte, frühen disseminierte und chronisch persistierenden oder progredienten Infektionen unterschieden werden. Disseminierung und Organmanifestation sind an Eigenschaften der jeweiligen Borrelienstämme sowie der Wirtsreaktion gebunden, die bisher nur ansatzweise verstanden werden.

5.2.1. Erythema (chronicum) migrans

Die am häufigsten diagnostizierte Manifestation ist das Erythema (chronicum) migrans (EM), das bei über 85 % der Patienten die einzige klinische Erscheinung bleibt. In Europa wird das EM ganz überwiegend von *B. afzelii* verursacht. Die Hautinfektion entwickelt sich nach einer Inkubationszeit von wenigen Tagen bis über einen Monat nach dem Zeckenstich. Sie ist durch einen sich zentrifugal um die Stichstelle ausbreitenden roten Fleck charakterisiert (Abb. 3, 4). Die Kokardenform ist ebenfalls nicht ungewöhnlich (Abb. 5). Eine zentrale Abblassung wird bei zunehmender Ausdehnung des EM beobachtet (Abb. 6). Allerdings kann diese auch nach einer monatelangen „Migration" des EM fehlen, wie die Abbildung 7 zeigt, wo sich ein EM nach Zeckenstich auf der Brust entwickelt und nach monatelangem Verlauf ohne Begleiterscheinungen bis auf die Schultern ausgedehnt hat. Multiple EM (MEM) entstehen infolge einer hämatogenen Verbreitung der Borrelien vom ursprünglichen Erythem ausgehend. Sie treten neben dem ersten EM, das um die Zeckenstichstelle entstanden ist, unabhängig von der Zeckenstichstelle auf verschiedenen Hautstellen auf. MEM werden in Europa viel seltener als in den USA beobachtet. Das typische EM ist die einzige Manifestation der Lyme-Borreliose, die einwandfrei klinisch diagnostiziert werden kann. Im Zweifelsfall wird die Diagnose durch die Anzüchtung von *B. burgdorferi* sensu lato und/oder den Nachweis von Borrelien-Nukleinsäure-Abschnitten mittels Nukleinsäure-Amplifikationsmethoden in Hautproben bestätigt. Serologische Untersuchungen zum Nachweis der aktuellen Infektion sind in der Diagnose des Erythema migrans nicht zielführend, weder eine diagnostische Hilfe, noch ein Indikator für Therapieerfolg oder Therapieversagen (Stanek et al. 1999, Stanek & Strle 2003, Stanek et al. 2010).

5.2.2. Borrelien-Lymphozytom

Das Borrelien-Lymphozytom, das viel seltener als das EM beobachtet wird, imponiert als schmerzloser, blauroter Knoten oder Plaques, der sich bei Kindern gewöhnlich am Ohrläppchen, am Ohrrand oder am Skrotum, bei Erwachsenen an der Brustwarze befindet (Abb. 8, 9, 10). Ein vorausgegangenes oder vorhandenes Erythema migrans und der histologische Nachweis eines B-Zell-Pseudolymphoms unterstützt die Diagnose. Selten

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Abb. 8: Borrelien-Lymphozytom am Ohrläppchen. Die blaurote Schwellung kann unbehandelt über Wochen bestehen bleiben.

Abb. 9: Borrelien-Lymphozytom am Ohrläppchen.

Abb. 10: Borrelien-Lymphozytom an der Brustwarze.

Abb. 11: Acrodermatitis chronica atrophicans am Unterschenkel. Die Haut ist fleckig pigmentiert und verdünnt, Venen treten hervor, infolge der Atrophie aller Hautschichten ist die Haut leicht zu verletzen.

Abb. 12: Acrodermatitis chronica atrophicans. Atrophie, zigarettenpapierartig verdünnte Haut.

Abb. 13: Im Jahr 1905 fertiggestellte Moulage eines ganzen Beines einer Patientin mit „Atrophia cutis idiopathica diffusa", heute Acrodermatitis chronica atrophicans genannt. Die Veröffentlichung dieser Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Direktion des pathologisch-anatomischen Bundesmuseums, Frau Direktor Dr. Beatrix Patzak, 1090 Wien.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

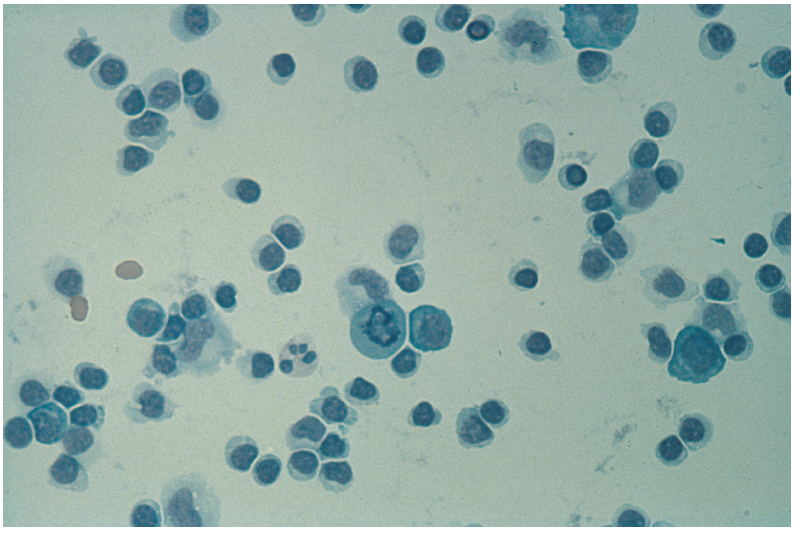

Abb. 14: Lympho-plasmazelluläre Pleozytose im Liquor cerebrospinalis. Dieses Liquorzellbild ist charakteristisch für eine – meist durch *Borrelia garinii* verursachte – Meningoradikuloneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth.

Abb. 15: Lyme-Arthritis des linken Kniegelenkes. Man erkennt auch eine Wadenschwellung infolge einer Baker-Zyste. Die Abbildung wurde von Prof. Peter HERZER, München, in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt.

gelingt der Beweis der Borrelien-Infektion durch Anzüchtung von *B. burgdorferi* sensu lato (STRLE et al. 1992) oder Borrelien-Nukleinsäure-Nachweis aus Hautbiopsien.

5.2.3. Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)

Bei der ACA handelt es sich um eine chronisch-progressive, fibrosierende Hauterkrankung, die in Europa die häufigste Form einer chronischen Lyme-Borreliose darstellt. Der Erreger ist ganz überwiegend *B. afzelii*. ACA tritt gewöhnlich auf den Streckseiten der Extremitäten auf (Abb. 11), zuerst als teigige Hautschwellung oder blaurote Verfärbung, später gefolgt von Atrophie, welche die Haut sehr zart und durchscheinend macht, gefältet wie Zigarettenpapier (Abb. 12). Die Venen treten deutlich hervor, eine fleckige Pigmentierung tritt auf. Über Knochenvorsprüngen sind Verdickungen und Knotenbildungen möglich. Eine im Jahr 1905 angefertigte Moulage eines ganzen Beines einer Patientin mit ACA belegt die schon über mehr als ein Jahrhundert in unseren Breiten vorkommende „chronisch idiopathische Hautatrophie" (Abb. 13). Bei lange bestehender ACA tritt bei einem Großteil der Fälle eine periphere Neuropathie auf (KRISTOFERITSCH et al. 1988) als Folge einer kontinuierlich bestehenden Infektion. Borrelien wurden aus mehr als 20 Jahre bestehenden ACA-Hautläsionen isoliert. Gewöhnlich findet man bei ACA-Patienten hohe Serumkonzentrationen von IgG-Antikörpern gegen *B. burgdorferi* sensu lato. Das histologische Bild einer intensiven lymphozytären Infiltration und die Anzüchtung sowie der Nachweis von *B. burgdorferi* sensu lato-Nukleinsäure in Hautproben bestätigen die klinische Diagnose.

5.2.4. Lyme-Neuroborreliose

Die Lyme-Neuroborreliose ist nach dem EM die häufigste Manifestation der Lyme-Borreliose in Europa. Mit einer Inkubationzeit von durchschnittlich vier (Kinder) bis sieben (Erwachsene) Wochen manifestiert sie sich als milde aseptische Meningitis, isolierte einseitige oder manchmal beidseitige **Fazialisparese** oder als Neuritis anderer Hirnnerven beziehungsweise bei Erwachsenen gewöhnlich als schmerzhafte **Meningo-Radikuloneuritis** (Garin-Bujadoux-Bannwarth Syndrom) mit oder ohne Fazialis-Lähmung und/oder Lähmung anderer Hirnnerven. Das diagnostische Spektrum umfasst Radikuloneuritis, Meningoradikulitis, kraniale Hirnnervenneuritis, Meningitis, Meningoenzephalitis, Radikulomyelitis, Enzephalitis und Enzephalomyelitis. Die Radikulitis-Symptome entwickeln sich durchschnittlich sieben Wochen nach dem Zeckenstich oder nach einem EM. Dabei treten zuerst Schmerzen auf, mit wechselnder Lokalisation und Zunahme der Schmerzintensität in der Nacht. Die Schmerzen werden als brennend, bohrend, beißend oder reißend erlebt und sprechen nur wenig auf Analgetika in üblicher Dosierung an. Bei drei von vier dieser Patienten entwickeln sich nach einer bis vier Wochen neurologische Ausfälle, Lähmungen häufiger als Sensibilitätsstörungen. Die Lähmungen sind oft asymmetrisch verteilt, wobei die Körperregion, von der die Zecke entfernt oder auf der das EM lokalisiert war, häufig deutlicher betroffen ist als die Gegenseite. Da die Radikulitis im Gegensatz zu der seltenen Polyneuritis prompt auf eine Behandlung mit Antibiotika anspricht, wird eine primär durch die Erreger hervorgerufene Entzündungsreaktion angenommen. Beim Großteil der Patienten mit Bannwarth-Syndrom kommt es zu Hirnnervenausfällen. Alle Hirnnerven können betroffen sein,

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

mit Ausnahme des Riechnerven. Bei Hirnnervenbeteiligung ist ganz überwiegend der Nervus facialis betroffen, wobei ein beidseitiger Befall nicht selten ist. Unabhängig von der Schwere der Fazialisparese ist die Prognose sehr gut. In den meisten Fällen kommt es innerhalb von ein bis zwei Monaten zu einer vollständigen Rückbildung. Defektheilungen werden bei etwa 5 % der Patienten beobachtet. Eine Beteiligung des zentralen Nervensystems wird im Rahmen einer Neuroborreliose sehr selten festgestellt; sie verläuft meistens chronisch. Die häufigste Manifestation ist eine Myelitis mit spastisch-ataktischem Gang und Blasenstörung. Die Symptomatik kann sich über Tage oder mehrere Monate entwickeln. Bei 2/3 der Patienten kommt es zu einer schweren Tetra- oder Paraparese. Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit Myelitis finden sich zusätzliche Zeichen einer Enzephalitis und bei etwa der Hälfte eine Hirnnervenbeteiligung. Eine periphere Neuropathie wird bei europäischen Patienten meist in Verbindung mit einer ACA gesehen. Die Beschwerden äußern sich in distal verteilten Parästhesien. Die wenigen histologischen Untersuchungen zeigten Perivaskulitis und thrombosierte epineurale Blutgefäße. Im Liquor cerebrospinalis findet sich eine lymphozytäre Pleozytose (Abb. 14). Intrathekal gebildete spezifische Antikörper lassen sich bei Erwachsenen meist regelmäßig nachweisen. Bei Kindern mit isolierter Fazialisparese sowie sehr früh nach Krankheitsbeginn kann die Liquorpleozytose fehlen (MILLNER et al. 1989). Früh nach Krankheitsbeginn und bei geringer Liquor-Zellzahl gelingt auch die Anzüchtung der Borrelien aus dem Liquor, der Erreger ist überwiegend *B. garinii*.

5.2.5. Lyme-Arthritis

Die Lyme-Arthritis, die in Europa seltener diagnostiziert wird als in Nordamerika, manifestiert sich meist als intermittiernde oder chronische Mono- oder Oligoarthritis der großen Gelenke (Abb. 15), die selten mit Erosionen von Knorpel und Knochen verbunden sein kann. Das Knie ist am häufigsten betroffen. Der Nachweis von Borrelien-DNA in Synovialflüssigkeit und Synoviabiospien sowie der seltene kulturelle Borrelien-Nachweis aus diesen Proben weisen auf eine direkte Infektion des Gelenks hin. Die Gelenksentzündung(en) schwinden nach einigen Jahren spontan (HERZER 1993). Bei manchen Patienten mit einer sogenannten Behandlungs-resistenten Arthritis scheint eine genetische Prädisposition zur Lyme-Arthritis zu bestehen, denn sie findet sich viel häufiger bei Personen mit einem HLA-DR2 oder DR4 Phenotyp, was auf einen Immunogenitäts-Faktor in der Pathogenese hinweist. Bei amerikanischen Patienten ist in etwa der Hälfte die Blutsenkungsgeschwindigkeit leicht erhöht, bei Leukozytose und/oder einem erhöhten Serum-IgM. Das CRP ist gewöhnlich im Normalbereich. Kryoglobuline und zirkulierende Immunkomplexe können vorliegen. Die meisten Patienten haben keine Rheumafaktoren, keine antinukleären Antikörper. Polymorphkernige Leukozyten überwiegen in der Synovialflüssigkeit, die Zellzahl bewegt sich zwischen 0,5 und 110 x 10^9 pro L. Die Diagnose Lyme-Arthritis basiert auf der Anamnese, dem klinischen Erscheinungsbild, dem Ausschluss anderer Arthritis-Ursachen und den Nachweis von Serum-IgG-Antikörpern gegen Borrelien. Die Anzüchtung von Borrelien aus der Synovialflüssigkeit gelingt nur sehr selten (MARLOVITS et al. 2004). Hingegen ist der Nachweis von Borrelien-DNA in der Synovialflüssigkeit oder in der Synovia mittels PCR sensitiver. Differentialdiagnostisch gleicht die Lyme-Arthritis bei Kindern am ehesten einer oliogoartikulären juvenilen Arthritis und bei Erwachsenen einer reaktiven Arthritis.

5.2.6. Lyme-Karditis

Infolge einer Infektion des Reizleitungssystems des Herzens äußert sich die Lyme-Karditis in transienten Rhythmusstörungen und Atrioventirkulärem Block zweiten und dritten Grades. Die Isolierung von *B. burgdorferi* sensu stricto aus Herzmuskelproben eines Patienten mit lange bestehender dilatativer Kardiomyopathie (STANEK et al. 1990) gaben Anlass zu Vermutungen über einen ätiologischen Zusammenhang. Allerdings fehlen bisher kontrollierte Studien aus Europa, deren Ergebnisse Licht in diese Fragestellung werfen könnten. Insgesamt ist die spezifische Diagnose der Lyme-Karditis durch den Mangel an Möglichkeiten für den direkten Erregernachweis sehr schwierig.

5.2.7. Unspezifische Symptome

Unspezifische Symptome, die einige Patienten nach Behandlung einer frühen oder disseminierten Form der Lyme-Borreliose berichten, nämlich Beschwerden wie Krankheitsgefühl, Müdigkeit, Unruhe, psychische Veränderungen, Depression, Kopf-, Muskel- und Gelenksschmerzen, lassen sich mangels kontrollierter Studien in Europa nur schwer in einen ursächlichen Zusammenhang mit einer Infektion durch *B. burgdorferi* sensu lato bringen. Das ist deshalb besonderes schwierig, weil gelegentlich auftretende muskulo-skeletale, neurokognitive oder Müdigkeits-Symptome sich nicht von denen unterscheiden, die durch andere Infektionen oder belastende physische oder emotionale Ereignisse ausgelöst werden können (STANEK & STRLE 2009).

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Tab. 4: Indikationen für die Einsendung von Untersuchungsmaterial zur Laboratoriumsdiagnose der Lyme-Borreliose.

Klinik	Serologie	Gewebe oder Körperflüssigkeiten für Kultur und PCR und Gewebe für Histologie
Erythema migrans	**Falls nicht typisch** 1. Probe = Null-Wert (Ergebnis ohne diagnostische Bedeutung) 2. Blutprobe nach 6 - 8 Wochen (Serokonversion oder Titerbewegung bestätigen klinische Diagnose)	bei untypischem *Erythema migrans* und Ausschluss anderer Ursachen: Hautbiopsie, betroffene Hautstelle
Borrelien-Lymphozytom	**Obligat** 2 Proben wie oben	Hautbiopsie, betroffene Hautstelle **und** Histologie
Acrodermatitis chronica atrophicans	**Obligat** spezifische IgG-Antikörper (meist in hoher Konzentration)	Hautbiopsie, betroffene Hautstelle **und** Histologie
Frühe Lyme-Neuroborreliose (Meningopolyradikuloneuritis, Hirnnervenparesen, u.a.)	**Obligat** Liquor- und Serum zur Ermittlung intrathekal gebildeter IgG-Antikörper	Liquor cerebrospinalis
Chronische Neuroborreliose (sehr selten)	**Obligat** Liquor- und Serum zur Ermittlung intrathekal gebildeter IgG-Antikörper	Liquor cerebrospinalis
Lyme-Arthritis	**Obligat** IgG-Antikörper (gewöhnlich in hoher Konzentration)	Gelenkserguss oder Synovia
Lyme-Karditis	**Obligat** IgG Antikörper, 2 Proben wie oben	

6. Diagnostik

6.1. Rückfallfieber

Die Standardmethode für den Nachweis von RF-Borrelien mittels Lichtmikroskop ist die Giemsa-Färbung von Blutausstrichen. Auch Phasenkontrast- oder Dunkelfeldmikroskopie mit 1:10 verdünntem Blut sind geeignet, allerdings ist ihre Sensitivität gering. Serologische Methoden zum indirekten Nachweis des RF werden nicht empfohlen, alleine schon deshalb, weil eine spezifische Aussage, falls überhaupt, nach Analyse einer gepaarten Serumprobe frühestens zehn Tage nach Krankheitsbeginn gemacht werden könnte.

6.2. Lyme-Borreliose

In vitro-Tests zum Nachweis einer Infektion mit *B. burgdorferi* sensu lato sollten dazu dienen, die klinische Diagnose des Arztes zu untermauern, entscheiden helfen, ob der Patient an Lyme-Borreliose erkrankt ist oder nicht.

Tab. 5: Antibiotika für die Behandlung der Lyme-Borreliose.

Antibiotikum	Gabe	Dosierung Erwachsene	Dosierung Kinder	Dauer
Erythema migrans & Borrelien-Lymphozytom				
Penicillin V Phenoxylmethylpenicillin	oral	2-3 x 1-1,5 Mio	0,1-0,15 Mio/kg	**14 Tage** (10-21 Tage)
Doxycyclin*	oral	2 x 100 mg		**14 Tage** (10-21 Tage)
Amoxicillin	oral	3 x 500-1000 mg	20-50 mg/kg	**14 Tage** (10-21 Tage)
Cefuroxim axetil	oral	2 x 500-1000 mg	30-40 mg/kg	**14 Tage** (10-21 Tage)
Azithromycin	oral	2 x 500 mg 1 x 500 mg	20 mg/kg 10 mg/kg	**1. Tag** **Nächste 4 Tage**
Neuroborreliose				
Ceftriaxon	i.v.	2 g	50-100 mg/kg	**14 Tage** (10-30 Tage)
Penicillin G	i.v.	20 Mio	0,25-0,5 Mio/kg	**14 Tage** (10-30 Tage)
Doxycyclin* [1]	oral	2 x 100 mg		**21 Tage** (14-30 Tage)
Amoxicillin [2]	oral	3 x 500-1000 mg	20-50 mg/kg	**21 Tage** (14-30 Tage)
Ausnahmefälle: [1]Penicillinallergie , [1]und[2] Isolierte Fazialisparese und negativer Liquorbefund (keine Pleozytose, keine intrathekalen Antikörper)				
Acrodermatitis chronica atrophicans **Lyme-Arthritis (intermittierend, chronisch), Lyme-Karditis**				
Doxycyclin*	oral	2 x 100 mg		**21 Tage** (14-30 Tage)
Amoxicillin	oral	3 x 500-1000 mg	20-50 mg/kg	**21 Tage** (14-30 Tage)
Ceftriaxon	i.v.	2 g	50-100 mg/kg	**21 Tage** (14-30 Tage)
*NICHT für Kinder, Schwangere, Stillende				

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Die Anzüchtung von *B. burgdorferi* sensu lato aus Haut, Blut, Liquor cerebrospinalis, Synovia oder anderen Geweben eines Patienten ist der sicherste Nachweis einer aktiven Borrelien-Infektion. Diese Nachweismethode ist allerdings nicht nur aufwendig, sondern auch mit dem Nachteil der geringen Sensitivität behaftet. In Kombination mit dem Nachweis der Borrelien-DNS mittels PCR kann die Sensitivität erhöht werden (GUY & STANEK 1991).

Die „Borrelien-Serologie", gemeint ist der Nachweis von Antikörpern der IgG- und IgM-Klasse gegen *B. burgdorferi* sensu lato, hat sich wegen ihrer Praktikabilität als die übliche Laboratoriumsmethode für die Diagnosehilfe bei Verdacht auf Lyme-Borreliose durchgesetzt; bedauerlicher Weise, möchte man sagen. Wenn auch die Sensitivität und Spezifität gemessen an speziellen „negativen" Kontrollseren nahe an 100 % herankommen, so ergeben sich bei der Analyse einer einzelnen Probe erhebliche Probleme.

Das Ergebnis kann keine Auskunft über eine vergangene oder aktuelle Infektion geben. Ein großes Problem stellt die "Hintergrund-Aktivität" dar, wobei sich in der gesunden Bevölkerung aus endemischen und nicht-endemischen Regionen sowie in bestimmten Berufsgruppen wie Jägern und Forstarbeitern zum Teil sehr hohe Seroprävalenzen finden (CETIN et al. 2006). Das Problem vergrößert sich, wenn Patienten selbst einen „Lyme-Test" wegen unspezifischer Beschwerden durchführen lassen. Insbesondere ein einzelnes grenzwertiges oder positives IgM-Ergebnis wird als Zeichen einer frischen Infektion gewertet. Dazu kommt noch, dass selbst die modernen serologischen Subunit-Assays, die rekombinante oder gereinigte Proteine verwenden, zum Teil einen sehr hohen Grad an falsch positiven Ergebnissen produzieren. Das Zweitest-Prinzip, das eingeführt wurde, um die Spezifität des Ergebnisses mit dem sogenannten "Suchtest", einem IFA oder ELISA, zu prüfen, hätte sich bei einer hohen Spezifität des Suchtests erübrigt. Inzwischen stellte sich heraus, daß auch rekombinante Westernblots zum Teil sehr hohe Sensitivitäten aufweisen, sodass dem Ausmaß an falsch positiven oder nicht interpretierbaren Testergebnissen selbst mit dem Westernblot/Immunoblot kein Einhalt geboten werden kann.

Der **wertvollste Beitrag der Serologie** wird durch den **Nachweis intrathekaler**, also **im Liquorraum gebildeter Antikörper**, erbracht. Hiezu ist die Bestimmung von Gesamtimmunglobulin G und Albumin in Liqour- und Serumoproben Vorraussetzung. Tabelle 4 gibt eine Empfehlung für die Auswahl des geeigneten Untersuchungsmaterials, wobei die Kombination von indirektem (Serologie) und direktem Erregernachweis (Kultur und PCR) wo möglich gemeinsam angefordert werden sollte.

7. Therapie

RF-Borreliosen wurden lange Zeit mit einer einzigen Dosis Doxycyclin behandelt. In jüngster Zeit beobachtete Rückfälle nach einer solchen Behandlung sowie die jüngeren Beobachtungen der Persistenz von RF-Borrelien in Geweben, die vom Antibiotikum schwerer erreicht werden können, einschließlich dem Gehirn (CADAVID & BARBOUR 1998; LARSSON & ANDERSSON 2006), legen nahe, RF nach dem Schema zu behandeln, das für die Lyme-Borreliose gilt (STANEK & STRLE 2003). Für die Behandlung des RF kommen insbesondere Doxycyclin, Amoxicillin, Ceftriaxon und Penicillin G in Betracht. In Tabelle 5 sind die Antibiotika nach den Indikationen zur Behandlung der Lyme-Borreliose zusammengestellt.

8. Prophylaxe

Wenn man von Zecken bewohnte Gebiete meidet, dann könnte man der Infektionsgefahr entgehen. Für Österreich würde das bedeuten, dass man zumindest als Städter auf einen Ausflug ins Grüne oder auf einen Badegenuss in natürlichen Gewässern verzichten müsste. Aber selbst das ist nicht ausreichend, weil infizierte Zecken auch in Grünanlagen von Städten existieren. Eventuell könnte man sich dem Risiko einer Zeckenexposition aussetzten, wenn man Repellentien verwendet. Diese haben den Nachteil, dass sie oft nur auf der Kleidung anzuwenden sind oder bei wiederholter Anwendung Hautreaktionen hervorrufen können. Außerdem sind Repellentien keine Lösung für Landbewohner, die in der entsprechenden Jahreszeit täglich Zecken-exponiert sind.

Die antibiotische Behandlung eines Zeckenstichs, wie sie in den USA unter bestimmten Voraussetzungen empfohlen wird (SHAPIRO et al. 1992), soll hier nicht zur Anwendung kommen. Einmal ist die Manifestationsquote zu gering und andererseits würde die ungezielte Verwendung von Antibiotika eventuell zur Resistenzentwicklung bei Bakterien der eigenen Flora führen. Schließlich schützt die adäquate Behandlung einer frühen Manifestation der Lyme-Borreliose in der Regel vor weiteren Manifestationen der komplexen Erkrankung.

Eine wirksame und sichere Impfung gegen Lyme-Borreliose wäre allerdings zu begrüßen. Bekanntlich gab es bereits einen derartigen Impfstoff für die Anwendung in den USA. Das Konzept der Impfung stützte sich auf die Tatsache, dass *B. burgdorferi* sensu lato in der Zecke mittels OpsA an das Epithel des Mitteldarms anheftet und dass diese Adhärenz mit spezifischen OspA-Antikörpern gehemmt wird. Rekombinante OspA-Impfstoffe mit dem OspA-Serotyp 1 (OspA von *B. burgdorferi* sensu stricto) hatten sich in der klinischen Prüfung in

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

den PhaseIII-Studien als wirksam erwiesen (SIGAL et al. 1998; STEERE et al. 1998). Schließlich wurde der Impfstoff der Firma Glaxo Smith Kline, der aus rekombinantem OspA plus Aluminium Adjuvans bestand, auf den Markt gebracht und Anfang 2002 wieder vom Markt genommen. Das geschah deshalb, weil unglücklicher Weise in einer kurz nach Freigabe der Impfung veröffentlichten experimentellen Studie die Meinung vertreten wurde, dass eine Behandlungs-resistente Lyme-Arthritis mit einer Immunreaktion gegen OspA von *B. burgdorferi* sensu stricto und dem MHC Klasse II Allel DRB1 0401 verbunden ist. Die Homologie-Suche führte zu einem Peptide des mit Leukozytenfunktion assoziierten Antigens-1 (hLFA-1), das als Autoantigen angesehen wurde (GROSS et al. 1998). Das Konzept dieser Impfung war jedenfalls einmalig, da ja hierbei nicht das Angehen der Infektion nach Eindringen der Krankheitserreger sondern die Übertragung der Krankheitserreger selbst verhindert wurde.

9. Dank

Ich danke Herrn Universitäts-Professor Dr. Horst ASPÖCK, der in unvergleichlicher Weise die Parasitologie in allen ihren Facetten in Österreich belebt und seine weiten Kenntnisse mit einer aus unerschöpflichen Energiequellen strömender Kraft voll Begeisterung und großer Überzeugung an Studierende und Forschende, Biologen und Mediziner sowie an das namenlose Publikum interessierter Laien weiter gibt. Seine Zusammenarbeit mit Denisia ermöglicht vielen Kolleginnen und Kollegen, an nicht nur sehr interessanten, sondern auch außerordentlich schön gestalteten Bänden zu aktuellen Themen der biologischen Forschung sowie der medizinischen Mikrobiologie und Parasitologie mitzuwirken.

Die Abbildungen 3-6, 8-12 und 14, 15 sind der Publikation G. STANEK „Zeckenhabitat“, Antibiotikamonitor 3/2005 entnommen und wurden in dankenswerter Weise vom Verlag Hasel Druck & Verlag, 1090 Wien, für diese Publikation zur Verfügung gestellt.

10. Zusammenfassung

Das epidemische Läuse-Rückfallfieber war gemeinsam mit dem Fleckfieber über Jahrhunderte ein Schrekken für die Menschheit. Der Erreger des Läuse-Rückfallfiebers wurde während einer Rückfallfieber-Epidemie in Berlin im Jahr 1873 im Blut von Patienten entdeckt. Die Erreger des afrikanischen Zecken-Rückfallfiebers wurden am Beginn des 20. Jahrhunderts entdeckt. Die Ursache von Acrodermatitis chronica atrophicans, Erythema chronicum migrans, damit in Beziehung stehenden Erkrankungen des Nervensystems und des Muskel- und Skelettsystems wurde erst im letzten Viertel des 20. Jahrhunderts entdeckt, obwohl die klinischen Manifestationen dieser Borreliose wahrscheinlich schon Jahrhunderte bei uns präsent waren. Im Detail sind diese im 20. Jahrhunderts beschrieben worden. Die “neue Borreliose”, Lyme-Borreliose genannt, deren Erreger durch Schildzecken der Gattung *Ixodes* übertragen werden, fordert uns durch die Vielzahl ihrer klinischen Erscheinungen und ihrer Verbreitung über die ganze nördliche Hemisphäre heraus. Das Spektrum von Borreliose-Erregern, ihre Verbreitung, klinische Erscheinungen, Diagnose und Behandlung sind Gegenstand des vorliegenden Artikels.

11. Literatur

AFZELIUS A. (1910): Verhandlungen der Dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm, 28 Oct 1909. — Archives of Dermatology and Syphilis **101**: 404.

ASBRINK E. & A. HOVMARK (1985): Successful cultivation of spirochetes from skin lesions of patients with erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans. — Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica – Section B: Microbiology & Immunology **93**: 161-163.

BACON R.M., PILGARD M.A., JOHNSON B.J., RAFFEL S.J. & T.G. SCHWAN (2004): Glycerophosphodiester phosphodiesterase gene (glpQ) of *Borrelia lonestari* identified as a target for differentiating *Borrelia* species associated with hard ticks (Acari: Ixodidae). — Journal of Clinical Microbiology **42**: 2326-2328.

BARADARAN-DILMAGHANI R. & G. STANEK (1996): In vitro susceptibility of thirty *Borrelia* strains from various sources against eight antimicrobial chemotherapeutics. — Infection **24**: 60-63.

BARBOUR A.G. (1984): Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes. — Yale Journal of Biology & Medicine **57**: 521-525.

BARBOUR A.G. & S.F. HAYES (1986): Biology of *Borrelia* species. — Microbiological Reviews **50**: 381-400.

BARBOUR A.G. & C.F. GARON (1987): Linear plasmids of the bacterium *Borrelia burgdorferi* have covalently closed ends. — Science **237**: 409-411.

BARBOUR A.G., TODD W.J. & H.G. STOENNER (1982): Action of Penicillin on *Borrelia hermsii*. — Antimicrobial Agents and Chemotherapy **21**: 823-829.

BENACH J.L., BOSLER E.M., HANRAHAN J.P., COLEMAN J.L., HABICHT G.S., BAST T.F., CAMERON D.J., ZIEGLER J.L., BARBOUR A.G., BURGDORFER W., EDELMAN R. & R.A. KASLOW (1983): Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. — The New England Journal of Medicine **308**: 740-742.

BLASCHITZ M., NARODOSLAVSKY-GFÖLLER M., KANZLER M., WALOCHNIK J. & G. STANEK (2007): *Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies in questing *Ixodes ricinus* ticks in Austria. — International Journal of Medical Microbiology 2007 Dec 17 [Epub ahead of print].

BORREL A. (1906): Cils et division transversale chez les spirilles de la poule. — Comptes rendus des séances de la Société de biologie **60**: 138.

BRYCESON A.D., COOPER K.E., WARRELL D.A., PERINE P.L. & E.H. PARRY (1972): Studies of the mechanism of the Jarisch-Herxheimer reaction in louse-borne relapsing fever: evidence for the

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

presence of circulating *Borrelia* endotoxin. — Clinical Science **43**: 343-354.

BUNIKIS J., TSAO J., GARPMO U., BERGLUND J., FISH D. & A.G. BARBOUR (2004): Typing of *Borrelia* relapsing fever group strains. — Emerging Infectious Diseases **10**: 1661-1664.

BUNIKIS J., GARPMO U., TSAO J., BERGLUND J., FISH D. & A.G. BARBOUR (2004): Sequence typing reveals extensive strain diversity of the Lyme borreliosis agents *Borrelia burgdorferi* in North America and *Borrelia afzelii* in Europe. — Microbiology **150**: 1741-1755.

BURGDORFER W., BARBOUR A.G., HAYES S.F., BENACH J.L., GRUNWALDT E. & J.P. DAVIS (1982): Lyme disease – a tick-borne spirochetosis? — Science **216**: 1317-9.

CADAVID D. & A.G. BARBOUR (1998): Neuroborreliosis during relapsing fever: review of the clinical manifestations, pathology, and treatment of infections in humans and experimental animals. — Clinical Infectious Diseases **26**: 151-164.

CETIN E., SOTOUDEH M., AUER H. & G. STANEK (2006): Paradigm Burgenland: risk of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection indicated by variable seroprevalence rates in hunters. — Wiener Klinische Wochenschrift **118**: 677-681.

CUTLER S.J. (2006): Possibilities for relapsing fever reemergence. — Emerging Infectious Diseases **12**: 369-374.

DRÖGE S., FRÖHLICH J., RADEK R. & H. KÖNIG (2006): *Spirochaeta coccoides* sp. nov., a novel coccoid spirochete from the hindgut of the termite *Neotermes castaneus*. — Applied and Environmental Microbiology **72**: 392-397.

DUTTON J. & J. TODD (1905): The nature of tick fever in the eastern part of Congo free state. — British Medical Journal **ii**: 1259-1260.

FELSENFELD O. (1971): Borrelia: Strains, vectors, human and animal borreliosis. — Warren H. Green, Inc., St. Louis.

GARIN C. & R. BUJADOUX (1922): Paralysie par les tiques. — Journal of Medicine Lyon **71**: 765-767.

GERN L. & P.-F. HUMAIR (2002): Ecology of *Borrelia burgorferi* sensu lato in Europe. — In GRAY J.S ., KAHL O., LANE R.S. & STANEK G. (Eds): Lyme Borreliosis Biology, Epidemiology and Control. CABI publishing UK 2002: 149-174.

GRAY J. (2002) Biology of *Ixodes* species ticks in relation to tick-borne zoonoses. — Wiener Klinische Wochenschrift **114**: 473-478.

GROSS D.M., FORSTHUBER T., TARY-LEHMANN M., ETLING C., ITO K., NAGY Z.A., FIELD J.A., STEERE A.C. & B.T. HUBER (1998): Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis. — Science. **281**: 703-706.

GUY E.C. & G. STANEK (1991): Detection of *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme disease by the polymerase chain reaction. — Journal of Clinical Pathology **44**: 610-611.

HERXHEIMER K. & K. HARTMANN (1902): Über Acrodermatitis chronica atrophicans. — Archiv für Dermatologie und Syphilis **61**: 255-300.

HERZER P. (1993): Rheumatic manifestations in Lyme borreliosis. — Clinics in Dermatology **11**: 401-406.

HOLLSTRÖM E. (1951): Successful treatment of erythema migrans Afzelius. — Acta Dermatology and Venereology (Stockh.) **31**: 235-243.

HÖRSTRUP P. & ACKERMANN R. (1973): Durch Zecken übertragene Meningopolyneuritis (Garin-Bujadoux, Bannwarth). — Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie **41**: 583-606.

JAURIS-HEIPKE S., LIEGL G., PREAC-MURSIC V., RÖSSLER D., SCHWAB E., SOUTSCHEK E., WILL G. & B. WILSKE (1995): Molecular analysis of genes encoding outer surface protein C (OspC) of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: relationship to ospA genotype and evidence of lateral gene exchange of ospC. — Journal of Clinical Microbiology **33**: 1860-1866.

KHANAKAH G., KOCIANOVÁ E., VYROSTEKOVÁ V., REHÁCEK J., KUNDI M. & G. STANEK (2006): Seasonal variations in detecting *Borrelia burgdorferi* sensu lato in rodents from north eastern Austria. — Wiener Klinische Wochenschrift **118**: 754-758.

KISINZA W.N., MCCALL P.J., MITANI H., TALBERT A. & M. FUKUNAGA (2002) A newly identified tick-borne *Borrelia* species and relapsing fever in Tanzania. — Lancet **362** (9392): 1283-1284.

KRISTOFERITSCH W., SLUGA E., GRAF M., PARTSCH H., NEUMANN R., STANEK G. & BUDKA H. (1988): Neuropathy associated with acrodermatitis chronica atrophicans: clinical and morphological findings. — Annals of the New York Academy of Sciences **539**: 35-45.

KURTENBACH K., SCHÄFER S.M., DE MICHELIS S., ETTI S. & H.S. SEWELL (2002): *Borrelia burgorferi* sensu lato in vertebrate hosts. — In GRAY J.S., KAHL O., LANE R.S. & G. STANEK (eds): Lyme Borreliosis Biology, Epidemiology and Control. CABI publishing UK: 117-148.

LARSSON C., ANDERSSON M., PELKONEN J., GUO B.P., NORDSTRAND A. & S. BERGSTRÖM (2006): Persistent brain infection and disease reactivation in relapsing fever borreliosis. — Microbes and Infection **8**: 2213-2219.

LIPSCHÜTZ B. (1913): Über eine seltene Erythemform (Erythema chronicum migrans). — Archives of Dermatology and Syphilis **118**: 349-356.

LIPSCHÜTZ B. (1923): Weiterer Beitrag zur Kenntnis der "Erythema chronicum migrans". — Archives of Dermatology and Syphilis **143**: 365-374.

MANAFI M. & G. STANEK (1994): Enzyme activities of Lyme disease and relapsing fever borreliae. — Letters in Applied Microbiology **19**: 149-152.

MARGULIS L., NAULT L. & J.M. SIEBURTH (1991): *Cristispira* from oyster styles: complex morphology of large symbiotic spirochetes. — Symbiosis **11**: 1-17.

MARLOVITS S., KHANAKAH G., STRIESSNIG G., VECSEI V. & G. STANEK (2004): Emergence of Lyme arthritis after autologous chondrocyte transplantation. — Arthritis & Rheumatism **50**: 259-264.

MASUZAWA T. (2004): Terrestrial distribution of the Lyme borreliosis agent *Borrelia burgdorferi* sensu lato in East Asia. — Japanese Journal of Infectious Diseases **57**: 229-235.

MATUSCHKA FR, EIFFERT H, OHLENBUSCH A & A. SPIELMAN (1994): Amplifying role of edible dormice in Lyme disease transmission in central Europe. Journal of Infectious Diseases **170**:122-127.

MILLNER M., SCHIMEK M.G., SPORK D., SCHNIZER M. & G. STANEK (1989): Lyme borreliosis in children. A controlled clinical study based on ELISA values. — European Journal of Pediatric Surgery **148**: 527-530.

NOVY F.G. & R.E.KNAPP (1904): The cultivation of *Spirillum obermeier*. — Journal of the American Medical Association **26**: 2152-2154.

OBERMEIER O. (1873): Vorkommen feinster, eine Eigenbewegung zeigender Fäden im Blute von Recurrenskranken. — Centralblatt für medizinische Wissenschaften **10**: 145-147.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Ross P.H. & A.D. Milne (1904): Tick fever. — British Medical Journal **ii**: 1453-1454.

Preac-Musric V., Schierz G., Pfister H.-W., Einhäupl K., Wilske B. & K. Weber (1984): Isolierung einer Spirochäte aus Liquor cerebrospinalis bei Meningoradikulitis Bannwarth. — Münchner Medizinische Wochenschrift **126**: 275-276.

Rosa P. (2005): Lyme disease agent borrows a practical coat. — Nature Medicine **11**: 831-832.

Schwan T.G., Schrumpf M.E., Hinnebusch B.J., Anderson D.E. Jr. & M.E.Konkel (1996): GlpQ: an antigen for serological discrimination between relapsing fever and Lyme borreliosis. — Journal of Clinical Microbiology **34**: 2483-2492.

Schwan T.G., Raffel S.J., Schrumpf M.E., Policastro P.F., Rawlings J.A., Lane R.S., Breitschwerdt E.B. & S.F. Porcella (2005): Phylogenetic analysis of the spirochetes *Borrelia parkeri* and *Borrelia turicatae* and the potential for tick-borne relapsing fever in Florida. — Journal of Clinical Microbiology **43**: 3851-3859.

Schwan T.G., Raffel S.J., Schrumpf M.E. & S.F. Porcella (2007): Diversity and distribution of *Borrelia hermsii*. — Emerging Infectious Diseases **13**: 436-442.

Scott JC. (2005): Typing African relapsing fever spirochetes. — Emerging Infectious Diseases **11**: 1722-1729.

Sergent E. & H. Foley (1910): Recherches sur la fièvre récurrente et son mode de transmission dans une épidémie algérienne. — Annales de l'Institut Pasteur **24** : 337-375.

Shapiro E.D., Gerber M.A., Holabird N.B., Berg A.T., Feder H.M. Jr., Bell G.L., Rys P.N. & D.H. Persing (1992): A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites. — The New England Journal of Medicine **327**: 1769-1773.

Sigal L.H., Zahradnik J.M., Lavin P., Patella S.J., Bryant G., Haselby R., Hilton E., Kunkel M., Adler-Klein D., Doherty T., Evans J., Molloy P.J., Seidner A.L., Sabetta J.R., Simon H.J., Klempner M.S., Mays J., Marks D. & S.E.Malawista (1998): A vaccine consisting of recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A to prevent Lyme disease. Recombinant Outer-Surface Protein A Lyme Disease Vaccine Study Consortium. — The New England Journal of Medicine **339**: 216-222.

Sigerist H.E. (1943): Civilization and disease. — Cornell University Press, Ithaca, N.Y.: 121.

Stanek G. & F. Strle (2003): Lyme Borreliosis. — Lancet **362**: 1639-1647.

Stanek G., Wewalka G., Groh V. & R. Neumann (1985): Isolation of spirochetes from the skin of patients with erythema chronicum migrans in Austria. — Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene [A] **260**: 88-90.

Stanek G., Burger I., Hirschl A., Wewalka G. & A. Radda (1986): *Borrelia* transfer by ticks during their life cycle. Studies on laboratory animals. — Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene [A] **263**: 29-33.

Stanek G., Klein J., Bittner R. & D. Glogar (1990): Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the myocardium of a patient with longstanding cardiomyopathy. — The New England Journal of Medicine **322**: 249-252.

Stanek G., O´Connel S., Cimmino M., Aberer E., Kristoferitsch W., Granstrom M., Guy E. & J. Gray (1996): European Union concerted action on the risk assessment of Lyme borreliosis: Clinical case definitions. — Wiener Klinische Wochenschrift **108**: 741-747.

Stanek G., Fingerle V., Hunfeld KP., Jaulhac B., Kaiser R., Krause A., Kristoferitsch W., O'Connell S., Ornstein K., Strle F & J. Gray (2010): Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Clinical Microbiology and Infection. 2010 Feb 2. [Epub ahead of print]

Stanek G., Breier F., Menzinger G., Schaar B., Hafner M. & H.Partsch (1999): Erythema migrans and serodiagnosis by enzyme immunoassay and immunoblot with three borrelia species. — Wiener Klinische Wochenschrift **111**: 951-956.

Stanek G. & F. Strle (2009): Lyme borreliosis: a European perspective on diagnosis and clinical management. — Current Opinion in Infectious Diseases **22**: 450-454.

Steere A.C., Malawista S.E., Snydman D.R., Shope R.E., Andiman W.A., Ross M.R. & F.M.Steele (1977): Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. — Arthritis & Rheumatism **20**: 7-17.

Steere A.C., Grodzicki R.L., Kornblatt A.N., Craft J.E., Barbour A.G., Burgdorfer W., Schmid G.P., Johnson E. & S.E. Malawista (1983): The spirochetal etiology of Lyme disease. — The New England Journal of Medicine **308**: 733-740.

Steere A.C., Sikand V.K., Meurice F., Parenti D.L., Fikrig E., Schoen R.T., Nowakowski J., Schmid C.H., Laukamp S., Buscarino C. & D.S.Krause (1998): Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. — Lyme Disease Vaccine Study Group. The New England Journal of Medicine **339**: 209-215.

Strle F., Pleterski-Rigler D., Stanek G., Pejovnik-Pustinek A., Ruzic E. & Cimperman J. (1992): Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases. — Infection **20**: 201-206.

Strle F. & G. Stanek (2009): Clinical manifestations and diagnosis of lyme borreliosis. — Current Problems in Dermatology **37**: 51-110.

Stevenson B., von Lackum K., Riley S.P., Cooley A.E., Woodman M.E. & T. Bykowski (2006): Evolving models of Lyme disease spirochete gene regulation. — Wiener Klinische Wochenschrift **118**: 643-652.

Thyresson N. (1949): The penicillin treatment of acrodermatitis chronica atrophicans (Herxheimer). — Acta Dermatology and Venereology (Stockh.) **29**: 572-621.

Trape J.F., Godeluck B., Diatta G., Rogier C., Legros F., Albergel J., Pepin Y. & J.M. Duplantier (1996): The spread of tick-borne borreliosis in West Africa and its relationship to sub-Saharan drought. — The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene **54**: 289-293.

Weber K. (1974): Erythema chronicum migrans Meningitis – eine bakterielle Infektionskrankheit? — Münchner Medizinische Wochenschrift **116**: 1993-1998.

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr. med. Gerold Stanek
Medizinische Universität Wien
Institut für Hygiene und Angewandte Immunologie
Kinderspitalgasse 15
A-1095 Wien
E-Mail: gerold.stanek@meduniwien.ac.at